

Ausbildung und Beruf

Methodische Beiträge aus der Praxis

*Eignung und Bewertung der in der Bundesrepublik Deutschland kommerziell erhältlichen Testreagenzien für den Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern**

2. Mitteilung: Fortsetzung aus Lab.med. 6: A + B 22 (1982)

Indirekter Hämagglutinationstest

H. Werner, Christel Rozycky und Ursula Senk

Zusammenfassung:

In Ergänzung der Arbeiten der Toxoplasmose-Kommission des Bundesgesundheitsamtes wurde eine Qualitätsprüfung der auf dem deutschen Markt kommerziell erhältlichen Testsubstanzen von 4 Firmen für den indirekten Hämagglutinationstest (IHAT) vorgenommen. Die Durchführung erfolgte jeweils nach Angaben der Hersteller. Für die Vergleichsuntersuchungen wurden Seren mit bekannten Toxoplasma-Antikörper-Titern im Sabin-Feldman-Test verwendet.

Beim quantitativen Test ergaben sich bei den 4 Test-Kits Unterschiede in der Sensibilität, Dauer des Testes und in der Methodik durch eine empfohlene Vorbehandlung der zu testenden Seren (2 Firmen). Ein quantitativer Test erscheint für sich allein jedoch kaum geeignet, da das Testergebnis nicht sicher interpretierbar ist. Für den qualitativen (screening) Test zum Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern erwiesen sich 3 der 4 geprüften IHA-Test-Kits als geeignet.

Schlüsselwörter:

Toxoplasma-Antikörper — indirekter Hämagglutinationstest — Vergleichsuntersuchungen.

Summary:

In the course of the studies of the Commission for Toxoplasmosis of the Federal Health Office, quality control tests have been performed for the test substances commercially available on the German market. Special attention was paid to the reagents for the indirect haemagglutination test (IHAT) (4 firms). The tests were performed according to the instructions provided by the producers. Sera with known titers of Sabin-Feldman dye test antibody were used for comparative investigation.

There were differences for the quantitative test in the sensitivity and the duration of tests. Pretreatment of sera to be tested was recommended by 2 firms. The commercially IHA-Tests were not suitable as a separate quantitative test since the results as a risk were difficult to interpret.

Three of the four IHA-test-kits were found to be suitable for qualitative detection (screening) of toxoplasma antibodies.

Keywords:

Toxoplasma-antibodies — indirect haemagglutination test — comparative investigations.

* Auszugsweise vorgetragen auf dem Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin e.V. Berlin, Mai 1981.

In einer 1. Mitteilung haben wir die Testreagenzien für den Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern mittels indirektem Immunfluoreszenztest einer kritischen Prüfung unterzogen (Werner und Senk, 1982). Anlaß hierzu gab die verwirrende Fülle von Testsubstanzen, mit denen zur Zeit in- und ausländische Firmen den hiesigen Markt überschwemmen. Dieses führt nicht nur zur Verunsicherung unter den Diagnostikern, sondern wegen Interpretationsschwierigkeiten der jeweils ermittelten Testergebnisse auch unter den Ärzten in Praxis und Klinik. Weitere Ausführungen hierzu sind der Arbeit von Werner und Senk (1982) (1) zu entnehmen.

In Ergänzung der Arbeiten der Toxoplasma-Kommission des Bundesgesundheitsamtes wurde die Qualitätsprüfung der auf dem deutschen Markt erhältlichen Testsubstanzen zum Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern fortgesetzt. Im folgenden wird über die des indirekten Hämagglutinationstestes berichtet.

Material – Methode

Zur Prüfung der Testsubstanzen für den indirekten Hämagglutinationstest (IHAT) bezogen wir die folgenden im Handel befindlichen Test-Kits bzw. Einzelsubstanzen.

- B Cellognost-Toxoplasmosis (Fa. Behring) einzelne Substanzen,
I Toxoplasma-Agglutinititre (Fa. Ismunit) Test-Kit,
M TOXO-HA-KIT (Fa. bio Mérieux) einzelne Substanzen,
W ToxHAtest (Fa. Wellcome) Test-Kit.

Die Durchführung der Tests mittels Mikromethode erfolgte jeweils genau nach den Angaben des Herstellers im Beipackzettel. Es wurden 54 Human-Seren mit bekannten Titern im Sabin Feldman-Test* (Titerstufen 1:4 bis 1:64000) sowie 15 Toxoplasma-Antikörper freie Humanseren in allen vier IHAT vergleichend getestet. Alle Seren waren inaktiviert, zu 0,5 ml in Eppendorf-Reaktionsgefäße abgefüllt und bei -20 °C gelagert worden. Jedes Serum wurde nur einmal aufgetaut und sogleich zur Testung verwendet.

Beim Cellognost-Toxoplasmosis empfiehlt der Hersteller die Absorption unspezifischer Agglutinine aus dem zu untersu-

Tab. 1: Test-Ergebnisse der IHAT-Vergleichsuntersuchung an Seren von Patienten mit einem SFT-Titer von 1:4 – 1:256

Bezugsgruppe SFT-Titer	ToxHAtest Wellcome	Cellognost Behring	Agglutino- titre Ismunit	Toxo-HA-KIT bio Mérieux	
				PBS	2-ME
1/1:4	Ø	128	320	20	20
	Ø	128	320	80	80
	256	512	320	160	80
	256	512	2560	320	160
	640	256	640	40	40
2/1:16	1024	1024	640	320	320
	64	512	320	40	40
	64	512	640	320	160
	64	512	2560	640	320
	256	2048	≥ 10240	640	320
3/1:64	1024	1024	640	320	320
	256	512	640	160	160
	256	2048	2560	320	320
	256	1024	2560	640	320
	256	≥ 4096	2560	1280	640
4/1:256	≥ 4096	≥ 4096	2560	10240	5120
	Ø	256	640	320	80
	64	4096	5120	2560	2560
	64	4096	5120	10240	1280
	256	256	1280	2560	2560
	256	≥ 4096	5120	1280	1280
	256	4096	2560	2560	640
	256	≥ 4096	1280	5120	5120
	1024	2048	5120	≥ 20480	5120

Tab. 3: Technische Angaben zu den vier geprüften IHAT-Kits bzw. Reagenzien

Bewertungs- kriterien	Cellognost- Toxoplasmosis (Behring)	Toxoplasma- Agglutinititre (Ismunit)	TOXO-HA-KIT (bioMérieux)	ToxHAtest (Wellcome)
Reagenz				
K = Kompletter Testkit	E	K	E	K
E = einzelne Substanzen				
Test-Zeit in Stunden	6	3	24	2
Durchführbarkeit				
O = ohne Serum- vorbehandlung	M	O	M	O
M. = mit Serum- vorbehandlung	Entfernung unspez. Agglutinine		Entfernung von IgM- Globulinen	
Anzahl der quantitativen Teste pro Kit/ Testsatz ca.	8	18	2 × 32	24
Ablesung				
spez. positiv ab Titer	1:64	1:80	1:20	1:64
Ablesbarkeit				
++ = gut	++	++	+++	+++
+++ = sehr gut, klare Abgrenzung zwischen pos. und neg. Reaktion				/
Kosten pro Testkit/-Satz (Preis 1981)	148,- DM	140,- DM	219,- DM	133,- DM

* Anm. Der Sabin-Feldman-Test ist mit dem indirekten Immunfluoreszenztest gleichwertig, es werden mit beiden Tests jeweils die gleichen Titerstufen ermittelt (5).

Das Densitometer tsm 160 von LRE für 7500 Mark*: der Zusammenhang von Elektro- phorese und Wirtschaftlichkeit.

*Unverbindlich empfohlener Endverkaufspreis zzgl. MWST.

Das neue Densitometer tsm 160 ist eine Weiterentwicklung des bekannten Typs tsm 150 von LRE Medizintechnik. Es ermöglicht die wirtschaftliche Elektrophorese-Auswertung auch für klei-

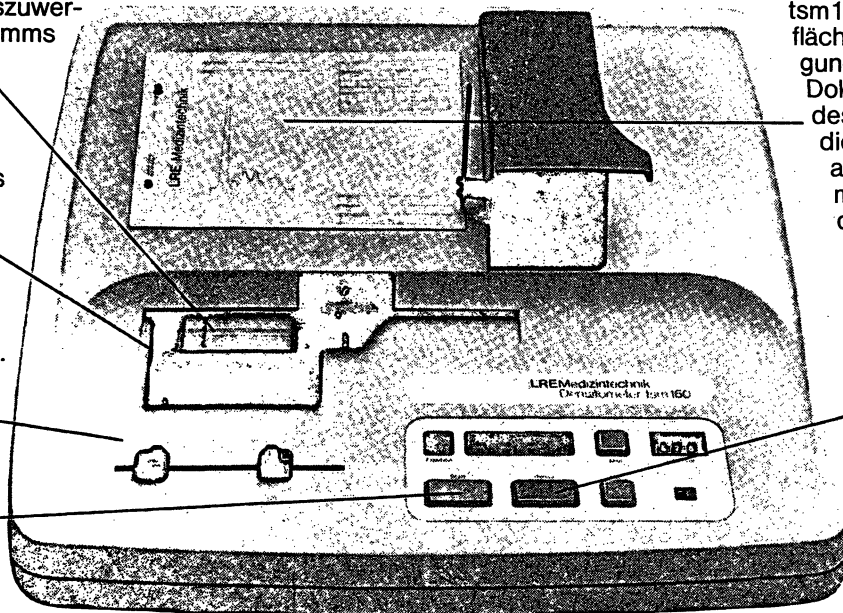
nere Laboreinheiten. Das Gerät bietet einen sehr hohen technologischen Standard bei geringer Investition. Das tsm 160 garantiert Ihnen das Arbeiten mit einer überlegenen Technologie.

Einlegen des auszuwertenden Pherogramms in die Kassette.

Positionieren des Pherogramms im Einstellfeld.

Festlegen der Auswertestrecke. Stufenlos-einstellbar.

Automatische Auswertung nach Drücken der Starttaste.



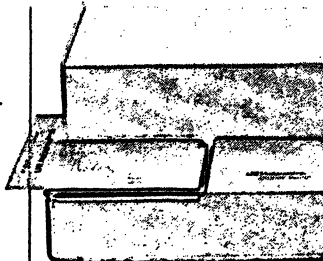
tsm 160 nutzt die Gesamtfläche des zur Verfügung stehenden Dokumentierungsfeldes aus und grenzt die Fraktionen durch automatisches oder manuelles Setzen der Minima ab.

Die Einzelwerte werden gleichzeitig im Gerät gespeichert und sind über die Ergebnistaste sofort abrufbereit.

Die Auswertung und Dokumentierung eines Pherogramms dauert bei manuellem Routinebetrieb ca. 50 Sekunden.

NEU

Schaffung einer wirtschaftlichen Arbeitseinheit durch Kombination mit dem Drucker tsm 161. Die Werte können auch wahlweise über den Drucker abgerufen und dokumentiert werden.



LRE Medizintechnik bietet komplette Elektrophorese-Systeme aus einer Hand. Unsere Kompetenz ist nicht auf Geräte oder Reagenzien beschränkt. Wir bieten auch die zu den Geräten gehörenden Kammern, Folien, Reagenzien, Auftragestempel und Netzteile an.

tsm 160/tsm 161. Mit diesem neuen System haben Sie die Elektrophorese auch kostenmäßig im Griff.

LRE Medizintechnik

**Mehr Effizienz und Wirtschaftlichkeit
im medizinischen Labor.**

Tab. 2: Test-Ergebnisse der IHAT-Vergleichsuntersuchungen an Seren von Patienten mit einem SFT-Titer von 1:1000 – 1:64000

Bezugsgruppe SFT-Titer	ToxHAtest Wellcome	Celloagnost Behring	Agglutino- titre Ismunit	Toxo-HA-KIT bio Mérieux	
				PBS	2 ME
5 1:1000	256	256	≥ 10240	640	80
	256	≥ 4096	≥ 10240	1280	1280
	256	2048	5120	2560	640
	256	≥ 4096	≥ 10240	2560	1280
	256	≥ 4096	5120	10240	5120
	1024	≥ 4096	≥ 10240	≥ 20480	≥ 20480
6 1:4000	∅	128	640	640	∅
	1024	≥ 4096	2560	1280	640
	1024	2048	2560	1280	640
	4096	≥ 4096	≥ 10240	2560	2560
	1024	≥ 4096	≥ 10240	10240	10240
	4096	≥ 4096	≥ 10240	≥ 20480	≥ 20480
7 1:16000	64	1024	2560	640	40
	256	≥ 4096	≥ 10240	≥ 20480	∅
	1024	1024	640	640	320
	1024	4096	≥ 10240	5120	2560
	1024	2048	5120	5120	2560
	1024	4096	≥ 10240	5120	5120
8 1:64000	≥ 4096	≥ 4096	≥ 10240	≥ 20480	≥ 20480
	≥ 4096	≥ 4096	≥ 10240	≥ 20480	≥ 20480
	∅	2048	320	2560	∅
	64	1024	1280	∅	∅
	64	512	640	160	40
	64	1024	1280	320	40
positive Kontrollen	256	1024	640	40	40
	256	512	320	320	160
	1024	≥ 4096	5120	5120	5120
	4096	≥ 4096	≥ 10240	≥ 20480	10240
	4096	4096	≥ 10240	≥ 20480	10240
	1024	≥ 4096	≥ 10240	≥ 20480	≥ 20480
Sollwert getestet	512	≥ 512	1280	640	640
	256/1024	2048/2048	1280/2560	640/640	640/640
		1024/4096			
negative Kontrollen	∅	∅	∅	∅	∅
	∅	∅	∅	∅	∅

chenden Serum. Beim TOXO-HA-KIT werden neben der üblichen Behandlung aus einer zweiten Serumprobe eventuell vorhandene 19S (IgM) Immunglobuline durch eine 2-Mercaptoäthanol-Behandlung entfernt. 2-ME-behandeltes und un-behandeltes Serum werden parallel getestet; dadurch erhält man im TOXO-HA-KIT zwei Titerwerte von einem Serum (vgl. Seite 82). Es wurde bei beiden IHAT entsprechend diesen Empfehlungen verfahren. Als Kontrollseren dienten die vom Hersteller jeweils für ihren IHAT angebotenen pos. und neg. Kontrollseren.

Ergebnisse

(Tabelle 1–3)

Die 54 im SFT positiven Seren wurden nach ihren Titern in 8 Bezugsgruppen eingeteilt (1:4 bis 1:64000). Es zeigte sich,

daß die Seren innerhalb der jeweiligen Gruppe zum Teil recht unterschiedliche Titer in den vier IHAT aufwiesen. Dieses war besonders auffällig bei den Seren mit einem SFT-Titer von 1:4 und 1:16 und den hochtitrigen von 1:16000 und 1:64000.

Alle im SFT negativen Seren reagierten auch bei den vier IHAT negativ.

Bei dem IHAT der Firmen B, I und M wurden die angegebenen Titer der firmeneigenen positiven Kontrollen erreicht. Das negative Kontrollserum ergab stets einen negativen Befund. Bei W lag der Wert der positiven Kontrolle eine Titerstufe über bzw. unter dem Sollwert von 1:512 (vgl. Tabelle 2).

Aus den Tabellen 1 u. 2 ist ersichtlich, daß die Sensibilität der geprüften vier Tests (Test-Kits), gemessen an den jeweils ermit-

telten Titerhöhen, unterschiedlich ist. Am wenigsten sensibel erwies sich der ToxHA-Test von W; die höchste Sensibilität wurde beim Toxoplasma-Agglutintitre von I festgestellt. Die des Celloagnost-Toxoplasmosis von B und TOXO-HA-KIT von M lag zwischen denen von W und I. Zusammengefaßt ergibt sich für die Sensibilität bei den vier IHAT folgende Reihenfolge in der Steigerung W M B I.

Hinsichtlich der Durchführbarkeit erwiesen sich die IHAT von W und I als einfach und problemlos. Bei B waren durch die empfohlene (und auch erforderliche) Absorption der Seren zur Entfernung unspezifischer Agglutinine zusätzliche Präparationsschritte notwendig, so daß das Testergebnis erst nach 18 Stunden abgelesen werden konnte. In dieser Zeitangabe sind 12 Stunden für die weiterhin geforderte Rekonstitution des IHA Reagenz enthalten. Eine noch größere Zeitdifferenz zwischen dem Ansetzen und Ablesen ergab sich beim IHAT von M durch 1. die 2-ME Vorbehandlung einer Probe von jedem Serum sowie 2. einer Hämagglutinationsdauer von 16–18 Stunden.

Die Chargen von drei geprüften IHA-Test-Kits von M, B und I erwiesen sich für die qualitative Bestimmung von Toxoplasma-Antikörpern unter Beachtung der in Tabelle 3 aufgeführten Bewertungskriterien als geeignet. Bei W erwies sich die Sensibilität als zu gering, so daß nicht alle im SFT positiven Seren auch im IHAT positiv reagierten (vgl. Seite 83).

Diskussion

Der Diskussion vorangestellt sei folgende Bemerkung: Das soeben ausgesprochene Urteil über die Brauchbarkeit der vier verschiedenen IHAT-Produkte behält *nur* für den Fall seine Gültigkeit, daß der jeweilige Hersteller eine zumindest gleichbleibende, gute Qualität garantiert. Aus früheren Eignungsprüfungen wissen wir, daß der IHAT von einem Hersteller noch vor einem Jahr zuverlässiger und sensibler reagierte und bessere Testergebnisse lieferte, während ein anderer sein „unbrauchbares“ IHAT-Produkt zwischenzeitlich so wesentlich verbessert hat, daß er sich nun für einen qualitativen Test als geeignet erwies.

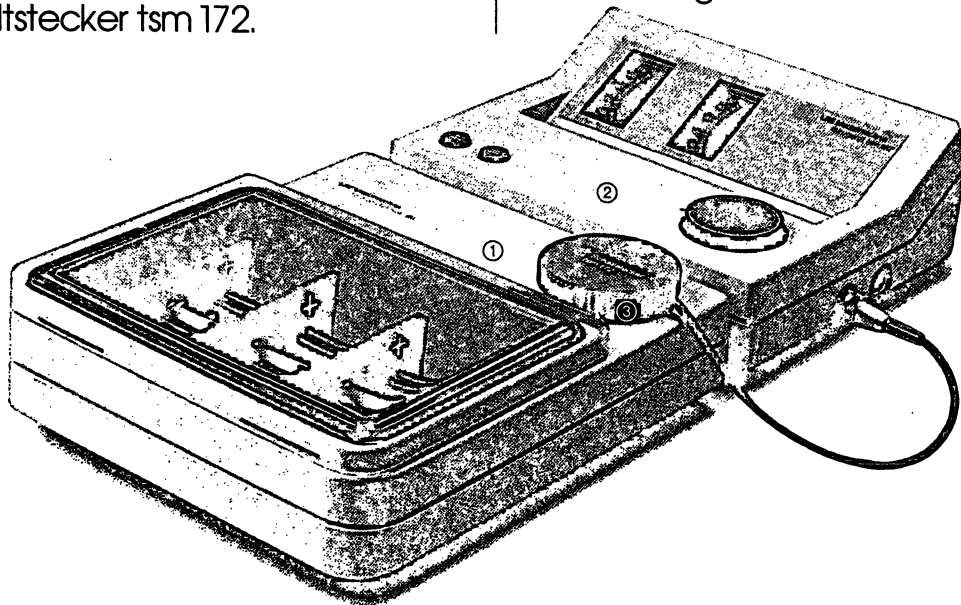
Grundsätzlich ist zum IHAT folgendes zu bemerken:

Es ist heute unbestritten, daß sich der IHAT als qualitativer Test (Screening Test) bewährt hat. Dagegen erscheint er als

Die neuen Elektrophorese-Arbeitsplätze von LRE werden Ihrer individuellen Laborsituation gerecht.

LRE Medizintechnik bietet Ihnen komplette Elektrophorese-Arbeitsplätze an. Sie setzen sich zusammen aus mehreren aufeinander abgestimmten Bausteinen: die Kammer tsm 166, das Netzgerät tsm 167, das Netzteil tsm 171 und der Schaltstecker tsm 172.

Ein hoher technischer Standard sowie präzise Meßinstrumente zur Systemkontrolle garantieren kontinuierliche Überwachung und Reproduzierbarkeit der Betriebsbedingungen. Erstmals vorgestellt auf der Medica '81.



Elektrophorese-Kammer tsm 166

① Diese Kammer bietet die Möglichkeit, bis zu 24 Seren gleichzeitig auf Folien zu trennen. Sie besteht aus schlagfestem und verwindungsfreiem Polystyrol mit transparentem Sicherheitsdeckel und Raum für 3 Elektrophorese-Brücken. Durch Abnehmen des Sicherheitsdeckels oder bei Ausfließen von Puffer wird der Stromkreis sofort unterbrochen und das Gerät automatisch abgeschaltet. Die Kammer ist besonders reinigungsfreundlich konstruiert.

Elektrophorese-Netzgerät tsm 167

② Konstante Spannung und Stromstärke ermöglichen eine ständige Kontrolle der Elektrophorese-Bedingungen. Das Netzgerät besitzt zwei Ausgänge, ermöglicht also den gleichzeitigen Betrieb von zwei Kammern. Erforderliche Spannungen (50–400 V) und Stromstärken (3–50 mA) können durch Potentiometer stufenlos geregelt werden. Integrierte Volt- und Ampere-meter erlauben die ständige Kontrolle der gewählten Werte. Nach Ablauf der eingestellten Trennzeit schaltet die Zeitschaltuhr automatisch ab und gibt ein akustisches Warnsignal.

Elektrophorese-Netzteil tsm 171 (ohne Abbildung)

Dieses Elektrophorese-Netzteil wurde speziell zur Verwendung in Verbindung mit der LRE Elektrophorese-Kammer tsm 166 entwickelt. Es ermöglicht unter Umgehung eines sonst notwendigen Netzgerätes den direkten Anschluß der Kammer an das Stromnetz. Die Betriebsspannung in der Kammer beträgt dann 220 V Gleichstrom, die Stromstärke liegt bei 15 mA und entspricht somit den Anforderungen unter Routinebedingungen.

Elektrophorese-Schaltstecker tsm 172

③ Der Schaltstecker stellt die sichere Verbindung zwischen Kammer und Netzgerät her.

Die einzige Produkteinheit Kammer/Netzgerät/Netzteil mit dem TÜV-GS-Siegel.



LRE Medizintechnik

**Mehr Effizienz und Wirtschaftlichkeit
im medizinischen Labor.**

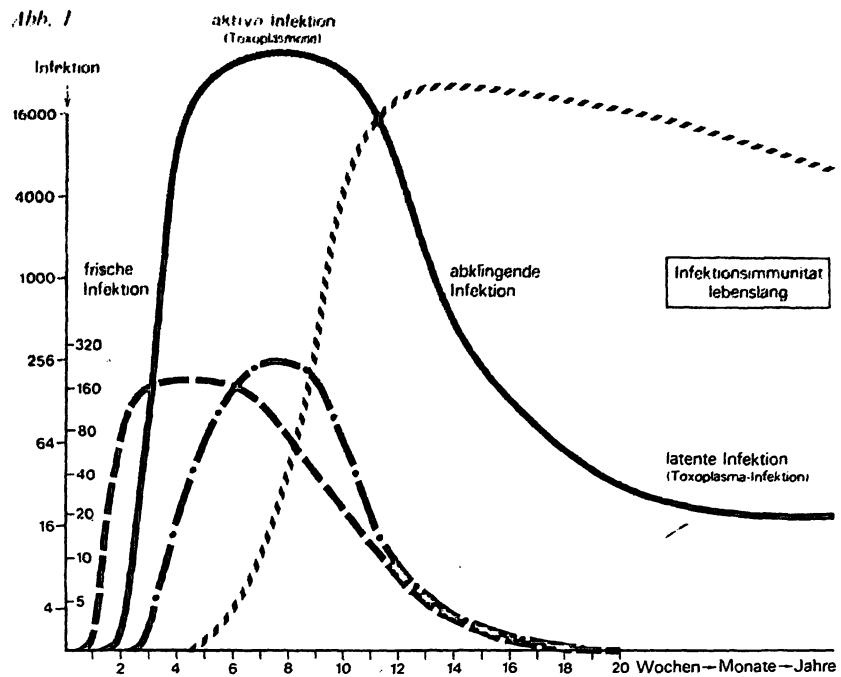
quantitativer Test für sich allein kaum geeignet, da das Testergebnis nicht sicher interpretierbar ist (vgl. Tabellen 1 u. 2). Daher sollte ein IHAT nur in Verbindung mit dem Sabin-Feldman-Test bzw. dem gleichwertigen indirekten Immunfluoreszenztest und oder der Komplementbindungsreaktion durchgeführt werden.

Die Beziehungen zwischen den einzelnen Seroreaktionen sind beim IHAT sehr vom Zeitpunkt der Infektion abhängig [Fescfeld und Braveny (1978) (2); Braveny (1979) (3); Werner et al. (1979) (4)]. Daher ist auch zu berücksichtigen, mit welchen Antigenbestandteilen ein IHAT angesetzt wird, d. h. mit welchen löslichen Antigenen die Erythrozyten (meistens handelt es sich um Erythrozyten vom Schaf) sensibilisiert worden sind. Bekanntlich werden nach einer Frischinfektion zuerst Antikörper gegen Zellwandbestandteile, später nach Zerstörung der Parasitenzelle auch Antikörper gegen deren innere Zellbestandteile gebildet. Je nach Beschaffenheit des zur Sensibilisierung verwendeten Antigens wird ein IHAT nach erfolgter Frischinfektion frühzeitig (Zellwand-Antigen) oder erst später (Plasma-Antigen) positiv (2, 4). Zur Zeit benutzen nach Auskunft alle vier Firmen, deren IHAT geprüft wurde, einheitlich ein lösliches Mischantigen, gewonnen aus mechanisch zerstörten Trophozoiten (Tachyzoiten) von *Toxoplasma gondii*. Dieses Mischantigen enthält einerseits vorwiegend die löslichen Komponenten des Plasma-Antigens, andererseits aber auch geringe Mengen von Zellwand-Antigen. Man sollte deshalb erwarten können, daß bei allen vier geprüften IHAT die Titer nach einer Frischinfektion etwa zur gleichen Zeit positiv werden, dann ansteigen, einen Gipfel erreichen und dann wieder etwas abfallen (Abb. 1). Demnach müßten die Titer-Verlaufskurven bei allen vier IHAT ähnlich, wenn nicht sogar annähernd gleich sein. Dieses scheint nach der vorgenommenen Vergleichsstudie jedoch nicht die Regel zu sein. Nur beim TOXO-HA-KIT und beim Toxoplasma-Agglutinationstest ergaben sich gute Übereinstimmungen.

Allen vier IHAT gemeinsam ist, daß bei ihnen in niedrigen Titerbereichen die Werte weitgehend einheitlich sind, ebenso in hohen Bereichen.

Geht man von der Annahme aus, daß niedrige IHA-Titer für eine frische Infektion und hohe mehr für eine latente (vor vielen Monaten erworbene) Toxoplasma-Infektion sprechen und vergleicht nun die IHAT ermittelten Titer eines Serums mit dem SFT-Titer (5) der entsprechenden

Abb. 1



Schematische Darstellung des theoretisch zu erwartenden Titerverlaufs nach einer frischen Toxoplasma-Infektion bei

IIFT/SFT Indirekter-Immun-Fluoreszenz-Test/
Sabin-Feldman-Test

KBR

• • • Komplementbindungsreaktion

IHAT

Indirekter-Hämagglutinations-Antikörper-Test
IIFT/IgM Indirekter-Immunfluoreszenztest zum Nachweis
von Frühantikörpern der IgM-Klasse

Bezugsgruppe, so kann man daraus entnehmen, daß solche Deutung eines niedrigen bzw. hohen IHA-Titers nicht immer richtig ist. Dieses kommt besonders in den SFT-Bezugsgruppen 1–3 zum Ausdruck, bei den Seren also, die aufgrund des Sabin-Feldman-Titers für eine latente Toxoplasma-Infektion sprechen. Anders ist es bei der Bezugsgruppe 8. Die hohen SFT-Titer zeigen eine Toxoplasmose an, die aufgrund der klinischen Angaben auf den Begleitzetteln wohl kürzlich erworben worden ist. Die entsprechenden IHAT-Titer liegen zum Teil im niedrigen Titerbereich; dieses weist bestätigend auf die Infektion im Anfangsstadium hin. Bei den übrigen SFT-Bezugsgruppen 4–7 liegen die IHA-Titer meistens in höheren Titerbereichen, das kann

1. den Höhepunkt einer Toxoplasmose anzeigen,
2. als abklingende Infektion oder
3. auch als latente Toxoplasma-Infektion gedeutet werden (vgl. Abb. 1).

Aus der Vielfalt der IHAT-Titer, die in jeder der Bezugsgruppen ermittelt wurden, zeigt sich erneut, daß der IHA- als quantitativer Test für sich kaum geeignet ist;

denn das Testergebnis ist nicht mit Zuverlässigkeit interpretierbar.

Eine gewisse Ausnahme sollte hier eigentlich der TOXO-HA-KIT von M machen, bei dem neben der üblichen Vorgehensweise auch eine Probe des gleichen Serums mit 2-Mercaptoäthanol vorbehandelt und anschließend getestet wird. Durch diese Vorbehandlung werden eventuell vorhandene IgM-Globuline, die nach einer frischen Infektion zuerst gebildet werden, entfernt. Erhält man von einem Serum zwei gleiche Titer, so weist dieses auf eine latente Infektion hin. Ist der Titer der vorbehandelten Serumprobe um einige Titerstufen niedriger als die der unbehandelten, so deutet dieses auf eine Infektion im Anfangsstadium; denn das unbehandelte Serum enthält wahrscheinlich spezifisches IgM, das durch die 2-Mercaptoäthanol-Vorbehandlung zerstört worden ist, mit anderen Worten, es hat hier eine Reduzierung des Immunglobulingehalten durch die Entfernung der IgM-Globuline stattgefunden (eine absolut sichere Trennmethode ist jedoch eine 2-Mercaptoäthanol-Vorbehandlung eines Serums nach unseren Erfahrungen nicht). Aus den Tabellen 1 u.

2 ist aber zu entnehmen, daß der TOXO-HA-KIT trotz dieser Möglichkeit einer differenzierten Aussage auch nicht mit Sicherheit korrekte Werte liefert und man sich deshalb auch nicht auf diesen Test allein verlassen kann. Wie der Hersteller auch einschränkend betont, ist „diese Methode nicht isoliert, sondern in Kombination mit einer anderen anzuwenden, um ein breiteres Antikörperspektrum zu erfassen“. Hierzu bieten sich nach unserer Auffassung vor allem der Sabin Feldman-Test bzw. der gleichwertige indirekte Immunofluoreszenztest und die Komplementbindungsreaktion an.

Als Suchtest (Screening-Test) kann der IHAT von B, I und M empfohlen werden; denn bis auf eine Ausnahme bei M (Tabelle 2) traten weder falsch positive noch falsch negative Ergebnisse auf. Allerdings können ganz frische Infektionen auch einmal unerkannt bleiben (vgl. auch Abb. 1). Bei W wurden bei den hier geprüften Chargen einige falsch negative Ergebnisse ermittelt. Eine Erklärung hierfür kann nicht gegeben werden, da alle früher oder später bezogenen Chargen von W zuverlässige Testergebnisse erbrachten (4).

Schlußbetrachtung

Keinesfalls soll hier die Nützlichkeit eines IHAT zum Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern schlechthin in Abrede gestellt werden. Auch wurden bewußt keine zusätzlichen Untersuchungen, die den Rahmen dieser Überprüfung sprengen würden, vorgenommen, wie z.B. die Klärung von unspezifischen Reaktionen durch heterophile Antikörper, die gesonderte Bestimmung von spez. IgM-Globulinen in den benutzten Testseren und dergleichen mehr.

Die vorliegende Arbeit verfolgt nur den Zweck, den Benutzer von kommerziellen IHA-Testreagenzien (und das dürfte wohl die Mehrzahl sein) hinzuweisen:

1. auf die hier geschilderten Erfahrungen und Ergebnisse mit den jeweiligen Test-Kits,
2. daß eine Auswahl unter den kommerziellen Angeboten nicht kritiklos vorgenommen werden sollte und
3. daß eine „sichere“ Interpretation von IHA-Testergebnissen nur beim Vorliegen noch zusätzlicher Testergebnisse mit anderen serol. Nachweismethoden möglich ist.

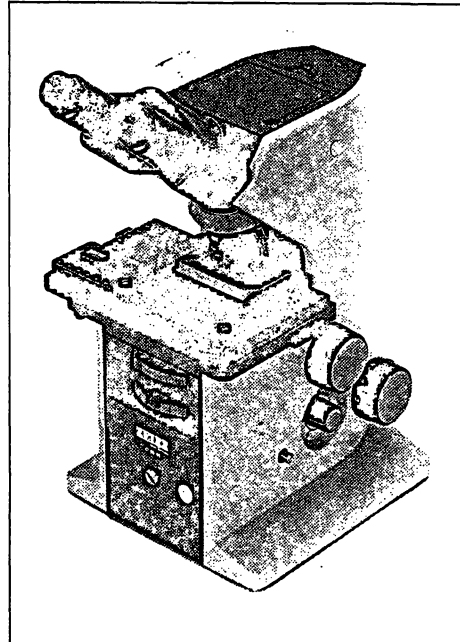
Schriftum:

1. WERNER, H., SENK, U.: Immunfluoreszenz-Test auf Toxoplasmose. Prüfung käuflicher Reagenziensätze. Lab.med. 6, A + B 22–25 (1982).
2. FESEFELD, Ch., BRAVENY, I.: Indirekter Hämagglutinationstest zum Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern. Immunität und Infektion 6, 160–165 (1978).
3. BRAVENY, I.: Serologie der Toxoplasmose: Neuere Methoden und ihre Bewertung. Dtsch. Ärzteblatt Heft 29, 1909–1911 (1979).
4. WERNER, H., JANITSCHKE, K., KOLLECK, I.: Über die Eignung und Bewertung des indirekten Hämagglutinationstestes zum Nachweis von Toxoplasma-Antikörpern. Lab.med. 3, 143–147 (1979).
5. BUNDESGESUNDHEITSBLATT: Empfehlungen für die Durchführung der Toxoplasmose-Seroreaktionen mittels Mikromethode. 20, 108–112 (1976).

Anschrift der Verfasser:

Prof. Dr. H. Werner, Ursula Senk und Christel Rozycki
Robert Koch-Institut
Fachgebiet: Med. Parasitologie
Nordufer 20
D-1000 Berlin 65

Für die medizinische Praxis: Zeiss Mikroskop KM



Einschalten, Präparat einlegen, beobachten. Kann mikroskopieren noch einfacher sein?

Mit dem Zeiss Mikroskop KM wird Mikroskopie im medizinischen Labor zur wirklichen Routine.

Köhler-Automat: erlöst Sie von vielen Einstellungsarbeiten. Automatisch werden bei jedem Vergrößerungswechsel Objektiv und Beleuchtungsverhältnisse einander angepaßt. Auflösung und Kontrast sind immer optimal!

In-Fokus System: bereitet Sie von der Suche nach der Schärfenebene. Auch bei Phasenkontrast an Objekten in Zählkammern ist optimale Abbildung automatisch sicher.

Kontrastschieber: von Hellfeld einfach umschalten auf Phasenkontrast, Dunkelfeld oder Polarisation.

Welches KM brauchen Sie?

Das Mikroskop KM für Arzt- und Krankenhauslabor: mit In-Fokus System und Phasenkontrast. Dazu Zählkammern für Hämatologie.

Das Mikroskop KM für Zytologie, Gynäkologie und Urologie: mit großem Kreuztisch zum Durchmuster von Ausstrichen, mit Phasenkontrast und Polarisationsvorrichtung.

Das Mikroskop KM für Pathologie: mit fester, weißer Tischplatte und mit Polarisationsvorrichtung.

Bitte fragen Sie Ihren Fachhändler nach Einzelheiten über das Mikroskop KM von Zeiss. Oder schreiben Sie an



Carl Zeiss,
D-7082 Oberkochen

Aus ärztlichen Körperschaften und Verbänden

Richtlinien über die Arbeitsweise und die medizinischen Erfordernisse bei der Erbringung von Laboratoriumsuntersuchungen

Nachfolgend werden die Richtlinien der Kassenärztlichen Bundesvereinigung über die Arbeitsweise und die medizinischen Erfordernisse bei der Erbringung von Laboratoriumsuntersuchungen in jener Fassung abgedruckt, in der sie von der Vertreterversammlung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung am 11. Mai 1982 in Münster anlässlich des 85. Deutschen Ärztetages einstimmig angenommen wurden. Sie sind damit für den Ersatzkassensektor verbindlich. Für den RVO-Sektor sind sie eine Empfehlung an die Kassenärztlichen Vereinigungen.

Laborgemeinschaften sind Zusammenschlüsse von Kassen-/Vertragsärzten zur gemeinsamen Nutzung von Laborgeräten innerhalb oder außerhalb der eigenen Praxisräume zwecks Erbringung bestimmter Laboratoriumsuntersuchungen als Kassen-/Vertragsleistungen.

I.

Für jeden an einer Laborgemeinschaft teilnehmenden Kassen-/Vertragsarzt besteht eine unmittelbare Bereithaltungspflicht für folgende Laboruntersuchungen, soweit sie in das Gebiet des Arztes fallen:

Harnsediment;
Zählung der Leukozyten;
Bestimmung des Hämoglobins oder des Hämatokrits bzw. der Erythrozyten;
Qualitative und semiquantitative Untersuchungen im Harn oder Blut mittels Teststreifen oder Testtabletten, insbesondere auf Glukose, Harnstoff, Cholinesterase und Azeton.

Für das Vorhalten der Teststreifen und Testtabletten sind sachgemäße Lagerung und Verschluss der Behälter sowie Beachtung der Verfalldaten erforderlich.

II.

Jeder an einer Laborgemeinschaft teilnehmende Kassen-/Vertragsarzt trägt die Verantwortung für die in der Laborgemeinschaft durchgeführten und von ihm abgerechneten Untersuchungen von der Probenahme über die Analytik bis zur Beurteilung des Analyseergebnisses.

1. Die teilnehmenden Kassen-/Vertragsärzte haben eine kontinuierliche, für alle Leistungsbereiche qualifizierte ärztliche Aufsicht zu gewährleisten. Bei Inanspruchnahme von Hilfspersonal muß der Kassen-/Vertragsarzt das Personal in dessen Tätigkeit anleiten und überwachen. Der teilnehmende Arzt muß sich regelmäßig über die Tätigkeit des in der Laborgemeinschaft beschäftigten Hilfspersonals, insbesondere über die wirksame Kontrolle der Analysengänge vergewissern und für das Laborpersonal zur Abklärung von Zweifelsfragen persönlich erreichbar sein. Dies setzt die räumliche Nähe des Praxis-sitzes zum Sitz der Laborgemeinschaft voraus.

2. Ein Kassen-/Vertragsarzt kann Leistungen, die von ihm in einer Laborgemeinschaft erbracht werden, nur abrechnen, wenn sie in sein Fachgebiet fallen und er sie aufgrund seiner persönlichen Kenntnisse und Fähigkeiten auch in seiner eigenen Praxis erbringen dürfte.

Diese Leistungen betreffen Untersuchungen,

- a) die für die Tätigkeit des niedergelassenen Arztes medizinisch relevant sind,
- b) deren zeitlich eingeschränkte Verfügbarkeit bei der Durchführung in Laborgemeinschaften ärztlich unbedenklich ist,
- c) für die anerkannte und zuverlässige analytische Methoden einschließlich der Möglichkeiten der Qualitätssicherung zur Verfügung stehen,

d) für deren sachgerechte analytische und medizinische Beurteilung alle erforderlichen Daten auch bei der Durchführung in Laborgemeinschaften zur Verfügung stehen,

e) für welche beim Einsatz mechanisierter Analysensysteme zuverlässige und betriebssichere Verfahren zur Verfügung stehen.

Die Qualitätssicherung ist gemäß den hierfür geltenden Bestimmungen durchzuführen. Im Hinblick auf die Zuverlässigkeit ist es erforderlich, nur solche Untersuchungen in das Leistungsspektrum der Laborgemeinschaft aufzunehmen, die in der Regel mindestens einmal wöchentlich ausgeführt werden.

3. Für die Beurteilung der gewonnenen Untersuchungsergebnisse müssen auch in Laborgemeinschaften den teilnehmenden Ärzten für jeden von ihnen abgerechneten Bestandteil die folgenden Informationen für die benutzte Untersuchungsmethode laufend aktualisiert zur Verfügung stehen:

a) Für die analytische Beurteilung:

- Die aus der laborinternen Qualitätssicherung gewonnenen Zuverlässigkeitskriterien müssen zur Verfügung stehen.
- Die Spezifität der Methode muß bekannt sein und durch geeignete Kontrollproben immer wieder überprüft werden.
- Die Nachweisgrenze der Methode muß bestimmt sein.
- Eine Liste von Störfaktoren der einzelnen Methoden aufgrund von Literaturangaben muß vorliegen.

b) Für die medizinische Beurteilung:

- Die Prüfkriterien für die Plausibilitätskontrolle müssen bekannt sein.
- Normalbereiche für die benutzte Methode und die definierten Voraussetzungen (Alter, Geschlecht, Nahrungsaufnahme, Zeitpunkt sowie Bedingungen der Probennahme u. a.) für die Transversalbeurteilung müssen bestimmt sein.
- Die Gültigkeit der von der Literatur entnommenen Normalbereiche muß für die Patientengruppe der Laborgemeinschaft überprüft werden.
- Die Voraussetzungen für eine Longitudinalbeurteilung wie analytischer Vertrauensbereich, Bedingungen der Patientenvorbereitung und Probennahme müssen festgelegt sein.

4. Die Leitung einer Laborgemeinschaft erfordert neben den ärztlichen Kenntnissen zusätzliche Kenntnisse in der Analysetechnik und der Betreuung der Apparate; es ist dafür ein verantwortlicher Arzt zu bestellen, der entsprechende Kenntnisse besitzt. Hierbei kann er entsprechend vorgebildete Mitarbeiter hinzuziehen. Die teilnehmenden Kassen-/Vertragsärzte haben Zweifelsfragen bei der Beurteilung der Analysenergebnisse mit dem Leiter des Laboratoriums zu besprechen. Dazu gehört insbesondere die Aufklärung der Ursachen für die nicht ins klinische Bild passenden Laboratoriumsbefunde.

III. Voraussetzungen für das Betreiben von vollmechanisierten

Ein- und Mehrkanal-Analysengeräten

Neben der Grundausstattung und dem vollmechanisierten Gerät sollen zur Methodenprüfung und Ausfallsicherung folgende Geräte vorhanden sein:

- Analysenwaage
- Zweiter unabhängig arbeitender Gerinnungsthermostat zur Überprüfung
- Arbeitsplatz für manuelle Methoden (im Mikrolitermaßstab)
- Dilutoren
- Ionenaustauschanlage
- Spektrallinien-Photometer
- Emissions-Flammenphotometer
- Coulometer, sofern Chlorid bestimmt wird
- problemadäquate Zentrifugen
- Tischrechner mit Drucker.

Geeignete Vorkehrungen für die Ausfallorganisation bei Analysengerätedefekt sind zu treffen.

IV.

Spezielle Laboratoriumsuntersuchungen können von einem Kassen-/Vertragsarzt nur dann abgerechnet werden, wenn er die für den Untersuchungsgang notwendigen Kenntnisse hat und die Untersuchung unter seiner persönlichen Überwachung und unmittelbaren Verantwortung erfolgt. Diese Voraussetzungen sind bei folgenden Leistungen zu fordern:

- mikrobiologische Verfahren (außer einfachen Färbungen von Abstrichpräparaten)
- immunologische Untersuchungen zur Erkennung von Infektionskrankheiten
- immunologische Verfahren in der Art von Bindungsanalysen (EIA usw.)
- immunologische Untersuchungen aus der Autoimmunologie
- immunologische Verfahren zur Antigenbestimmung, besonders Proteine
- immunhämatoologische Untersuchungen einschließlich Blutgruppenbestimmungen
- Bestimmungen von Hormonen, Vitaminen und ähnlichen Wirkstoffen sowie deren Metaboliten
- Nachweis von Arzneimitteln und Giften, qualitativ und quantitativ
- speziellere chemische Verfahren wie elektrophoretische und chromatographische Trennungen mit Ausnahme der Leistungen nach Nr. 3900 und 3906, Bestimmungen von Spurenelementen (u. a. Kupfer, Magnesium, Mangan), Aktivitäten von besonderen Enzymen (G6P-DH, Aldolase u. ä.), Bestimmung von Iso-Enzym-Aktivitäten, Bestimmung von Aminosäuren
- Untersuchungen von Punkttaten, besonders Liquor, spezielle hämatologische Verfahren wie Nachweis von LE-Zellen, Knochenmarksdifferenzierungen
- spezielle Gerinnungsuntersuchungen
- Vorsorgeprogramme der Laboratoriumsmedizin wie z. B. serologische Mutterschaftsvorsorge-Untersuchungen
- Untersuchungen bei Risikoschwangerschaft.

V.

Der Kassen-/Vertragsarzt kann zur Unterstützung seiner Maßnahmen klinisch-chemische Analysen, die in sein Fachgebiet fallen, den Teilschritt der Analytik in Gemeinschaftseinrichtungen der Kassen-

und Vertragsärzte durchführen lassen, soweit es die medizinischen Erfordernisse zulassen. Diese Voraussetzungen sind bei folgenden Leistungen erfüllt:

Nummer 3623	Gesamteiweiß
Nummer 3661	Glukose im Blut
Nummer 3663	GOT
Nummer 3664	GPT
Nummer 3681	Calcium
Nummer 3701	
Nummer 3682	Kalium
Nummer 3691	
Nummer 3683	Lithium
Nummer 3685	Natrium
Nummer 3703	Eisen
Nummer 3710	Bilirubin gesamt und/oder direkt
Nummer 3711	Cholesterin gesamt
Nummer 3714	Harnstoff
Nummer 3715	Harnsäure
Nummer 3717	Kreatinin
Nummer 3720	Triglyceride
Nummer 3730	Alpha-Amylase
Nummer 3732	CK
Nummer 3733	HBDH
Nummer 3735	Gamma-GT
Nummer 3737	LDH
Nummer 3738	Alkalische Phosphatase
Nummer 3739	Saure Phosphatase
Nummer 3740	Prostataphosphatase
Nummer 3742	Cholinesterase
Nummer 4142	Erythrozytenzählung (physikalisch)
Nummer 4143	Leukozytenzählung (physikalisch)
Nummer 4146	Thrombozytenzählung (physikalisch)
Nummer 4200	Bestimmung der Erythrozyten- und der Leukozytenzahl, ggf. auch des Hämatokrits, einschl. der rechnerisch ermittelten Parameter, mittels mechanisierter Geräte (Teilchenzähler)
Nummer 4201	Bestimmung der Erythrozyten- und der Leukozyten- und Thrombozytenzahl, ggf. auch des Hämatokrits, einschl. der rechnerisch ermittelten Parameter, mittels mechanisierter Geräte (Teilchenzähler).

In diesem Fall sind die in diesen Richtlinien gestellten Anforderungen an die verantwortliche ärztliche Leitung, apparative Ausstattung, die Qualitätssicherung und die sorgfältige Auswahl, Anleitung und Beaufsichtigung des Personals durch die Gemeinschaftseinrichtung zu erfüllen.

17.

Die einwandfreie Übermittlung des Untersuchungsmaterials und die unverzügliche Mitteilung des Ergebnisses müssen bei allen Formen der Leistungserbringung gesichert sein.

Blutproben für hämatologische und Gerinnungsuntersuchungen müssen spätestens 3–4 Stunden nach der Probennahme analysiert werden.

Unter der Überschrift „Wesen und Unwesen ärztlicher Laborgemeinschaften“ ist in der Zeitschrift des NAV „der niedergelassene Arzt“ in Heft 12/82 auf Seite 12 bis 14 ein beachtenswerter Kommentar erschienen, der abschließt:

„Die neuen Richtlinien müssen nicht nur vor einer weiteren Verwässerung bewahrt und schnell verabschiedet werden, sondern diese Richtlinien müssen dann von allen niedergelassenen Ärzten, allen Laborgemeinschaften und ihren Mitgliedern eingehalten werden, und die Kassenärztlichen

Vereinigungen müssen aktiv die Einhaltung betreiben und vor allem kontrollieren. Sonst hat die niedergelassene Ärzteschaft, die ärztliche Laborgemeinschaft und evtl. das gesamte ärztliche Laboratorium in einigen Jahren verloren.“

„Im wesentlichen“ dürfte dies auch der offizielle Standpunkt des Verbandes der Gruppenpraxen sein, weil deren 2. Vorsitzender, Dr. G. Crous zu einer journalistische Panne in der Zeitschrift „Arzt und Wirtschaft“ (Heft 10, 1982, S. 2), in der ein bakteriologischer Arbeitsplatz abgebildet war mit der Unterschrift „Auch nicht rationalisierungsfähige Leistungen müssen nach Auffassung des Verbandes Deutscher Gruppenpraxen in Laborgemeinschaften erbringbar bleiben“, wie folgt richtigstellte:

„DER VERBAND DEUTSCHER GRUPPENPRAXEN stellt fest, daß die Veröffentlichung seiner Strukturen in der Zeitschrift „Arzt und Wirtschaft“ vom 20. 4. 1982 (10/82) lediglich durch den Verlag verantwortet wird. Die Bebilderung

des Artikels wurde ebenfalls vom Verlag vorgenommen. Der Verband ist der Auffassung, daß die dort im Bild dargestellte „nicht rationalisierungsfähige“ Laboratoriumsleistung nur durch Ärzte mit entsprechender Fachkenntnis und nur bei persönlicher Beaufsichtigung durchgeführt und abgerechnet werden kann. Mitglieder einer Laborgemeinschaft sind, falls sie diese Fachkenntnis nicht besitzen, nicht dazu in der Lage, eine solche Leistung durchzuführen oder abzurechnen. Eine entsprechende Stellungnahme wird die Zeitschrift „Arzt und Wirtschaft“ abgeben.“

In diesem Zusammenhang darf noch einmal auf die irrige Meinung aufmerksam gemacht werden, mit gelieferten Fertigpacks seien viele Untersuchungen so einfach geworden, daß sie auch unter „delegierter“ Aufsicht zentralisierbar durchgeführt werden könnten. Hierzu hat sich jüngst im Deutschen Ärzteblatt Prof. Dr. H. J. Eggers, Köln, als kompetenter Fachmann geäußert:

Die Sache mit den Kits – dargestellt am Beispiel der Röteldiagnostik

Die Röteln sind meist harmlos und klinisch oft so wenig manifest, daß etwa 40 bis 80 Prozent dieser Virusinfektionen unerkannt verlaufen. Seit der Pionierarbeit des australischen Augenarztes Sir Norman Gregg im Jahre 1941 weiß man jedoch, daß eine Rötelninfektion in den ersten 4 Monaten der Schwangerschaft – gleichgültig, ob klinisch manifest oder inapparent verlaufend – in über 50 Prozent der Fälle verheerende Folgen für die Frucht haben kann. In Deutschland dürfte die rötelnbedingte Mißbildungsrate bei 1 bis 2 pro 1000 Lebendgeburten liegen. Eine einmal überstandene Rötelninfektion hinterläßt Immunität. Die Diagnose Röteln läßt sich klinisch nicht sicher stellen. Zur wirksamen Bekämpfung der Rötelnembryopathie ist es deshalb unerlässlich, bei den Mädchen vor der Pubertät den Rötelnimmunitätsstatus durch eine Laboratoriumsuntersuchung zu bestimmen, die Nichtimmunisierten gezielt zu impfen und den Erfolg der Impfung zu kontrollieren. Der Rötelnimmunitätsstatus läßt sich mit verschiedenen Methoden überprüfen. Am bekanntesten ist der Röteln-Häm-

agglutinationshemmtest (HHT). Das Prinzip des HHT ist einfach: Rötelnvirus agglutiniert verschiedene Erythrozytenarten, die Agglutination wird durch Rötelnvirus-Antikörper blockiert. Bei der technischen Durchführung gibt es jedoch viele Tücken. Die schwerstwiegende: Praktisch alle Seren enthalten unspezifische Inhibitoren, die ebenfalls die Rötelnvirus-Hämagglutination hemmen und somit eine Rötelnimmunität vortäuschen. Diese Inhibitoren müssen quantitativ entfernt werden, um eine falsch-positive Reaktion zu vermeiden. Vorge-täuschte Immunität kann fatale Folgen haben. Zu den klassischen serologischen Tests wie HHT oder KBR gibt es moderne Alternativen, zum Beispiel den Hämolyse-in-Gel-Test (HIG) und den ELISA (enzyme-linked-immunosorbent-assay). Wegen der zunehmenden und weit über die Virologie hinausgehenden Bedeutung des ELISA ein paar Worte zum Prinzip: Ein Antigen, zum Beispiel Rötelnvirus, wird an die Wand eines Röhrchens oder Napfes adsorbiert. Sodann wird das zu testende Patientenserum zugegeben. Sind

Erstveröffentlichung: DEUTSCHES ARZTEBLATT, Ausgabe A/B, Heft 2 vom 15. Januar 1982.

Rötelnvirus-Antikörper vorhanden, werden sie mit dem Antigen reagieren und durch späteres Spülen nicht weggeschwaschen. Sodann wird ein Antikörper gegen menschliches Immunglobulin zugegeben, an den ein Enzym gekoppelt ist. Nach erneutem gründlichen Waschen und Zugabe eines Substrats ergibt sich eine Farbreaktion, deren Intensität eine quantitative Erfassung der Stärke der Reaktion (hier der Menge der gebundenen Rötelnvirus-Antikörper) erlaubt. Verständlich ist, daß die Industrie zur Arbeitsvereinfachung *vorgefertigte* Tests, sogenannte Kits, auf den Markt bringt. Die dadurch anstehende Problematik soll am Beispiel von Röteln-ELISA-Kits erläutert werden. Drei in Deutschland vertriebene ELISA-Kits zur Feststellung der Rötelnimmunität wurden durch Vergleich mit dem hochempfindlichen und verlässlichen HHT sowie dem HIG überprüft. Eines der drei Testverfahren lieferte eine praktisch 100prozentige Konkordanz zu den Referenztesten, insbesondere gab es kein falsch-positives Resultat. Ein weiteres Testverfahren ergab nur ein falsch-positives Resultat, aber 44 Prozent falsch-negative Ergebnisse. Damit ist dieser Test-Kit praktisch nicht brauchbar, auch wenn die gefährlicheren falsch-positiven Ergebnisse offenbar sehr selten sind. Das dritte Verfahren ergab jedoch zwischen 10 bis 13 Prozent falsch-positive Ergebnisse. Hierbei konnte durch mehrere Beweise ausge-

schlossen werden, daß der Röteln-ELISA — wie oft fälschlich behauptet wird — empfindlicher als die Referenzverfahren sei und damit auch dann noch Immunität signalisiere, wenn diese mittels Referenzverfahren angeblich nicht mehr erfaßbar ist. Nun argumentieren einzelne Hersteller, daß es sich bei den zum Test bezogenen Chargen um mangelhafte Produkte gehandelt habe. Diese und andere ähnliche Einwände bringen uns zum Kern unserer Kritik. — Die Einführung von käuflichen Kits hat dazu geführt, daß Tests auch von Untersuchern durchgeführt werden, die auf dem betreffenden Gebiet wenig Erfahrung haben — nicht nur technisch, sondern auch mit der Interpretation. Selbstverständlich wird ein solcher Untersucher selbst eigene Kontrollen nur ganz unzureichend einbringen können, deshalb wird er Fehler bis hin zu Fehlbestimmungen in ganzer Serie überhaupt nicht bemerken. Dem Hersteller wird damit bezüglich der Qualitätskontrolle eine kaum tragbare Verantwortung aufgeladen. Eine besondere Pointe: Es wurden sogar Kits mit dem Hinweis empfohlen, ihr besonderer Vorzug sei, daß man auf Kontrollen verzichten könne. Die weittragende Bedeutung dieser Entwicklung für alle Gebiete der Laboratoriumsmedizin liegt auf der Hand.

Unsere Schlußfolgerung: Sosehr Kits unter Umständen die Laborarbeit erleichtern können, sie sollten nur von

erfahrenen Untersuchern angewendet werden.

Schrifttum:

CASTELLANO, G. A. et al.: Evaluation of commercially available diagnostic test kits for rubella. *J. infect. Dis.* 143, 578–584 (1981).

ZIPPEL, C., EGGERS, H. J.: Vergleich von verschiedenen käuflichen ELISA-Verfahren zur Überprüfung der Rötelnimmunität. *Ärztl. Lab.* 27, 287–290 (1981).

Professor Dr. med. Hans J. Eggers
Direktor des Instituts für Virologie
der Universität zu Köln
Fürst-Pückler-Straße 56
5000 Köln 41



Da zu hoffen ist, daß die Warnungen namhafter Berufsverbände und Fachleute auf die Dauer nicht überhört werden, kann wieder eine Beruhigung bei jenen Ärzten eintreten, die ihr Einzellabor bereits gefährdet sahen. Dies gilt um so mehr, als die Entwicklung jener Geräte und Reagenzien gute Fortschritte macht, die eine hoffentlich preisgünstige und zuverlässige Ermittlung wichtiger Laboratoriumsergebnisse in der Einzelpraxis ermöglicht. Dieser Gedanke wird natürlich im Bewußtsein auch der Voraussetzung geäußert, daß vermutlich ab 1983 das Honorar für die 22 häufigsten Laboratoriumsuntersuchungen nennenswert gesenkt wird. Kluge Hersteller werden sich anpassen, kluge Ärzte ebenso.

H. L. ■

TUMORSCREENING

mit Radiodiagnostika

FERRITIN • BHCG • PAP • PROLAKTIN

- große Empfindlichkeit durch hochspezifische Antikörper
- Doppelantikörper/PEG-Methode • Inkubationen bei Raumtemperatur
- Haltbarkeit 4–8 Wochen

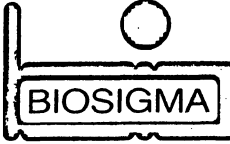
KATECHOLAMINE: Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin

- radioenzymatischer Nachweis in Serum, Urin, Liquor, Gewebe

Antigennachweise für Schilddrüsen-, Steroid-, Polypeptid- und Nebennierenhormone, Vitamine und Therapeutika

Antikörpernachweise für Autoimmun-, Virus-, Bakterien- und Parasitenantikörper

Geräte für RIA-Messung und Auswertung, Pipettierung und Strahlenüberwachung



RIA

EIA

IFT

Grätelfinger Str. 133 A
8000 München 70
Tel. 089/701041

Mitteilungen aus der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin

Verleihung der Ehrenmitgliedschaft an Herrn MR Dr. Urban und Herrn Prof. Dr. Gabl

Im Rahmen der Jahrestagung 1981, am 28. Oktober 1981, wurde die Ehrenmitgliedschaft der Österreichischen Gesellschaft für Laboratoriumsmedizin an Herrn Dr. F. Urban und Herrn Prof. Dr. F. Gabl verliehen. Die Tätigkeit der beiden Mitglieder hat sich chronologisch und fachlich ergänzt, und ihre Bemühungen trugen wesentlich dazu bei, daß der Facharzt für Laboratoriumsmedizin in der heutigen Form in Österreich Wirklichkeit geworden ist.

Herr Medizinalrat Dr. Friedrich Urban wurde am 4. Februar 1907 in Wien geboren und promovierte an der Universität Wien 1932 zum Doktor der gesamten Heilkunde. Seine Liebe zur Laboratoriumsmedizin zeigte sich schon vor der Promotion während seiner Tätigkeit als Demonstrator bei Prof. Dr. Otto Fürth am Institut für medizinische Chemie. Eine viereinhalbjährige Tätigkeit am gleichen Institut als Assistent vermittelte ihm dann postpromotionell profunde medizinisch-chemische Kenntnisse. Seine serologische Ausbildung erhielt er an der dermatologischen Klinik bei Prof. Dr. Rudolf Müller, und Ausbildungszeiten am pathologisch-anatomischen Institut bei Prof. Dr. Maresch sowie unter Prof. Dr. Pich am pharmakologischen Institut legten dann den Grundstein für seine spätere Tätigkeit in der freien Praxis. In diese Zeit fällt auch eine intensive wissenschaftliche Tätigkeit, die in einer Reihe von Publikationen ihren Niederschlag fand. 1937 erteilte ihm schließlich das Bundesministerium für soziale Verwaltung die Berechtigung zur selbstständigen Führung eines medizinisch-diagnostischen Laboratoriums; denn einen Facharzt gab es damals noch nicht. Sein Vater Dr. Franz Urban hatte schon um die Jahrhundertwende ein Laboratorium in der Mariannengasse gegründet, in welches nun der junge Labormediziner als selbständiger Mitarbeiter eintrat, um es dann später alleinverantwortlich weiterzuführen. Was hier Vater Urban mit dem Sohn geleistet hat, war labormedizinische Pionierarbeit in der freien Praxis. So ist es auch nicht verwunderlich, daß Kollege Urban dann 1945 unter dem damaligen

Präsidenten der Wiener Ärztekammer Dr. Hartwich mit der Funktion eines Obmannes der Fachgruppe medizinische Laboratorien betraut wurde, die er in ununterbrochener Folge bis zu seinem altersbedingten Rücktritt im Jahr 1977 ausübte. Während dieser Tätigkeit in der Ärztekammer wurden in mehr als 30 Jahren von Kollegen Urban in geschickter diplomatischer Zusammenarbeit mit Präsident Dr. Niederberger und Prof. Dr. Pilgerstorfer, sowie auf Kassenseite mit Dr. Leipert, die Weichen für unser heutiges Fach gestellt.

Prof. Dr. Franz Gabl wurde am 22. Jänner 1920 in Schönwies in Tirol geboren und promovierte im Rahmen der Studentenkompanie Innsbruck am 1. Feber 1947 zum Doktor der gesamten Heilkunde. Nach anfänglich unbezahlter Gastarzt-tätigkeit hatte der junge Mediziner in 4 Jahren als Assistent bei Prof. Stöhr reichlich Gelegenheit, sich die Grundlagen der klinischen Chemie theoretisch und praktisch zu erarbeiten. 1951 beauftragte Prof. Hittmayer den damals 30jährigen, das Labor der Innsbrucker Medizinischen Universitätsklinik neben seiner klinischen Tätigkeit am Krankenbett nach theoretischen und praktischen Erfordernissen

auszubauen. 1953 ging Dr. Gabl im Rahmen eines Stipendiums nach England und erwarb 1954 das Academic postgraduate diploma in clinical pathology der Universität London. Nach seiner Rückkehr nach Innsbruck bekam der junge Oberarzt am 3. Feber 1959 die Anerkennung als Facharzt für Innere Medizin. Am 20. Feber 1967 erhielt Dr. Gabl die Venia legendi für das Fach Innere Medizin mit besonderer Berücksichtigung der klinisch-chemischen Methodik, nachdem seine mikroskopisch-chemischen Lehrveranstaltungen schon weit über die Grenzen unseres Landes bekannt waren. Im Jänner 1969 lud der Stadtrat von Zürich über Empfehlung von Prof. Richterich den jungen Dozenten aus Innsbruck ein, das Zentral-labor des 880-Betten-Stadtspitals Triemli zu planen und einzurichten. Im Herbst 1972 wurde dann Dozent Gabl von Prof. Dentich an das Labor der ersten Medizinischen Universitätsklinik nach Wien berufen und 1973 zum Universitätsprofessor ernannt.

Neben seinen vielen Verpflichtungen fand Prof. Gabl immer wieder Zeit für die Organisation von Kongressen und wissenschaftlichen Arbeiten wie über Dysproteinämien, die klinische Bedeutung von Isoenzymen, höhenphysiologische und sportmedizinische Untersuchungen und über sein Hauptarbeitsgebiet die Anwendung immunologischer Methoden im klinischen Laboratorium. Aber mit der Schaffung eines Institutes für klinische Chemie und Labordiagnostik und der Ernennung von Professor Gabl zum ordentlichen Professor und Ordinarius im Jahre 1978 besitzt nun unser Fach Labormedizin sein erstes Ordinariat in Österreich.

Med.-Rat. Dr. Friedrich Urban und Prof. Dr. Franz Gabl dankten beide für die Auszeichnung und hoben auch die gute Zusammenarbeit mit der Ärztekammer hervor. Prof. Gabl betonte die große Bedeutung der Labormedizin in der modernen Diagnostik und dankte besonders Prof. Dr. Kaiser und Prof. Dr. Deutsch, die wesentlich zur Verwirklichung des Ordinariates für Labordiagnostik beitrugen. Ein kurzer Überblick über die rasante Entwicklung der Laboratoriumsmedizin beschloß dann den festlichen Akt.

H. Lackner ■



Präsident MR Dr. H. Lackner (li.) überreicht die Urkunden der Ehrenmitgliedschaft an Prof. Dr. F. Gabl und MR Dr. F. Urban (re.).

Leserbriefe

Zum Beitrag „Hygienische Gesichtspunkte eines neuen Blutabnahmesystems“ in Lab.med. 6: A + B 42 und A + B 64 (1982):

Anstelle eines Leserbriefes – Persönliche Meinung zur Blutentnahme

Bei Blutentnahmen habe ich mir angewöhnt, eine 10 ml-Spritze und eine grüne Kanüle (entspricht der bisherigen Größe Nr. 2) zu nehmen und nach Punktion der Vene den Kolben mit 4 Fingern der rechten Hand bis zum Anschlag nach hinten zu ziehen, während ich den Spritzenzylinder mit dem Daumen oder dem Zeigefinger an seiner ursprünglichen Stelle fixiere. Dadurch entsteht ein unmittelbares und optimales Vakuum, so daß das Blut unter denselben Bedingungen in die Spritze eintreten kann wie mit vorevakuerten Geräten. Will

man verhindern, daß nach etwa vollständigem Füllen des Zylinders mit Blut und nach dem Herausziehen der Kanüle 1 bis 2 Blutstropfen aus der Kanülen spitze heraustreten, empfiehlt es sich, kurz vor der vollständigen Füllung die Stauung zu lösen und die Kanüle herauszuziehen. Ohne Berühren kann die Kanüle in ein entsprechendes Entsorgegerät überführt und das Blut in das oder die für das Labor vorbereiteten und vorbeschrifteten Röhrchen gefüllt werden.

Werden geringe Mengen Blut benötigt, was bei den heutigen Methoden oft der Fall ist, kann man zur Schonung des Patienten eine schwarze Kanüle (entspricht der bisherigen Nr. 12) und eine 5 ml- bzw. 2 ml-Spritze benutzen.

Sollte eine ESR oder eine Gerinnungsuntersuchung verlangt sein, läßt sich bei gelöster Stauung ohne weiteres die mit Zitrat-Lösung versehene Spritze an die liegende Kanüle ansetzen und durch Unterschieben eines Tupfers jede Berührung mit Blut vermeiden. Dasselbe gilt bei der

Anforderung „Blutbild“, wozu man etwa 6 Tropfen aus der Kanüle ohne Stauung frei in ein kleines mit EDTA vorbereitetes Röhrchen unter Rotieren desselben eintropfen läßt. Das in der Kanüle verbleibende Blut kann durch Neigen mit der Spitze nach unten auf vorbeschriftete Objektträger für Ausstriche oder durch Senkrecht halten für Dicke Tropfen und andere Zwecke verwendet werden.

Liegen schwierige Venenverhältnisse bei Erwachsenen und besonders bei kleinen Kindern vor, kann mit dünner oder dünster Kanüle mit oder ohne kleiner Spritze ebenfalls Blut gewonnen werden, falls man nicht U-Kapillaren verwenden will.

Für besondere Zwecke haben sich mir vorevakuerte Systeme, z.B. Venüle oder Vacutainer, bewährt, insbesondere dann, wenn bei Einsendung von Proben die Identität sichergestellt und eine Verwechslung beim Überführen des entnommenen Blutes vermieden werden sollen.

H. Lommel ■

Richtigstellung

In Lab.med. 5: A + B 222 (1981) in meinem Beitrag Alea iacta esto wurde die nachfolgende Anzeige abgebildet mit dem Bemerken, sie spreche für sich selbst.

Internistische Apparategemeinschaft in Fulda
mit Schwerpunkt Nuklearmedizin sucht zum Sommer 1980

MTRA

(Gamma-Kamera, Clearance-Meßstand, in-vitro-Diagnostik).

Selbständiges Arbeiten, gutes Betriebsklima.

Übertarifliche Bezahlung und Urlaub, kein Notdienst.

Angebote unter Telefon (06 61) 7 79 45

Die beiden Kollegen, die als internistische Apparategemeinschaft in Fulda diese Anzeige aufgegeben haben, fühlen sich auf diese Weise zu Unrecht kritisiert. Die Berechtigung dazu gebe ich gern zu, darf aber folgendes erläutern.

Der Begriff Apparategemeinschaft deckt tatsächlich die gemeinschaftliche Nutzung von Geräten wie z.B. in einer Praxisgemeinschaft ab. Er wurde aber viele Jahre für zentralisierte Laboreinrichtungen ge-

braucht und dann ersetzt durch den Begriff Laborgemeinschaft. In diesem zweiten Sinne hatte ich die Anzeige aufgefaßt, was ein Irrtum war. Deshalb habe ich den beiden Kollegen versprochen, den Sachverhalt in fairer Weise richtig zu stellen, mein Bedauern zum Ausdruck zu bringen, was hiermit geschieht, und auch ihre Meinung wiederzugeben. Sie betrachten den Abdruck der Anzeige in Zusammenhang mit der Kritik an Ärzten, die den Teil ihres Gelöbnisses immer großzügiger auslegen, als unkollegial, ohne Erkundigungen einzuziehen. Sie meinen, der Begriff Apparategemeinschaft könne allgemein nicht so wie von mir aufgefaßt werden. Sie glauben auch, ich hätte gegen § 15(1) der Berufsordnung verstoßen, was wohl strittig ist, wenn man bedenkt, daß die Anzeige unter Chiffre aufgegeben wurde und höchstens ein kleiner Personenkreis die mögliche Kritik auf die beiden Kollegen bezogen haben kann. Wie dem auch sei, ich bedaure den Abdruck der Anzeige in diesem Zusammenhang und, die beiden Kollegen möglicherweise besonders getroffen zu haben. Sie wissen, daß es mir fern gelegen hat, sie zu diffamieren oder überhaupt unkollegial zu sein.

H. Lommel ■

Themenvorschau für das Juniheft

Originalien

Relevanz verschiedener
serologischer
Untersuchungsmethoden bei
Immunhämolyse

Untersuchungen zur
Diagnostik der ABO-
Erythroblastose mit der
Elution nach Lui-Eichery

Erfahrungen mit den neuen
RST-Seren® im Vergleich zur
herkömmlichen Bestimmung
der Rh-Merkmale

Übersichtsreferat

Zu Problemen der
Qualitätssicherung bei
Blutgruppen- und
Antikörperbestimmungen

DIN- Normentwürfe

Fortsetzung des Abdrucks von Entwürfen für DIN-Normen, sog. „Gelbdrucke“, wiedergegeben mit Erlaubnis des DIN Deutschen Institut für Normung e.V.

DEUTSCHE NORM		Entwurf Januar 1982	
Spezielle Laboratoriumsmedizin		DIN 58 979 Teil 1	
Bestimmung von Harnstoff im Serum, Plasma und Harn		Urease-GDH-Methode (Endpunktverfahren)	
Special laboratory medicine; determination of substrate concentration; urea in serum, plasma and urine; urease-GDH-method			
Einsprüche bis 31. Mai 1982 Anwendungswarnmerk auf der letzten Seite beachten!			
1 Zweck	extrarenale Faktoren wie die tägliche Proteinaufnahme mit der Nahrung spielen eine Rolle. Demgegenüber ist das Serum-Kreatinin von der Eiweißzufuhr weitestgehend unabhängig. Daher können die Bestimmung des Kreatinins wie auch die Durchführung bestimmter Funktionsprüfungen besser zur Aufdeckung einer Nephropathie sein als die Harnstoff-Bestimmung im Serum.		
2 Begriff	5.2 Indikation zur Durchführung der Bestimmung Die Durchführung der Harnstoffbestimmung ist angezeigt zur Diagnose akuter und chronischer Nierenerkrankungen, zur Überwachung der Hämodialyse und der Diät bei konservativer Therapie der chronischen Niereninsuffizienz sowie bei Komplikationen.		
3 Einheiten	5.3 Methodische Möglichkeiten, Wahl der Methode Zum quantitativen Nachweis von Harnstoff sind zahlreiche photometrische, elektrophoretische und andere Verfahren bekannt. Am gebräuchlichsten sind folgende photometrische Bestimmungen:		
3.1 Für Einheiten, die mit der SI-Basisgröße Stoffmenge und deren Basiseinheit mol in Zusammenhang stehen, gilt zusätzlich DIN 32 625.	a) Messung eines Indophenolfarbstoffes nach Hydrolyse des Harnstoffs mittels Urease (EC 3.5.1.5) und Umsetzung des gebildeten Ammoniaks mit einem Phenol und Hypochlorit (sog. Berthelot-Verfahren), b) Messung eines Farbstoffes nach Kondensation von 1,2-Diketone-Monoximen (meist Diacetylmonoxim) in saurem, oxidierendem Milieu, c) Messung der NADH-Abnahme durch Umsetzung des Harnstoffs mit Urease/Glutamat-Dehydrogenase.		
3.2 Bei Enzymaktivitätsbestimmungen wird das Ergebnis vorzugsweise als volumenbezogene Enzymaktivität (U/l) angegeben. Wo dies sachlich geboten ist, erfolgt die Angabe als massenbezogene (U/mg) oder stoffmengenbezogene (U/μmol) Enzymaktivität. Anmerkung: 1 U bezeichnet die Enzymmenge, die unter den gewählten Bedingungen den Umsatz von 1 μmol Substrat je Minute bewirkt. Siehe dazu auch DIN 58 937 Teil 5, Ausgabe Januar 1975, Abschnitt 6.6.	Die vollenzymatische Bestimmung c) ist die eleganteste der drei photometrischen Verfahren. Sie verknüpft Anwendungstechnische Vorteile (z. B. Reduzierung der Zahl der Pipettenschritte und des Zeitaufwandes gegenüber der Berthelot-Methode, Vermeidung hoher Reaktionstemperaturen, gute Mechanisierbarkeit) mit hoher Spezifität, guter Empfindlichkeit und Standardisierbarkeit (u. a. Berechnungsmöglichkeit über Extinktionskoeffizient des NADH beim Endpunktverfahren).		
4 Bezeichnung der Methode	Bezeichnung der Bestimmung von Harnstoff im Serum, Plasma und Harn nach der Urease-GDH-Methode (A): Harnstoff DIN 58 979 — A		
5 Zielsetzung	5.1 Bedeutung der zu bestimmenden Bestandteile Die vom Normbereich abweichende Harnstoffkonzentration im Serum (Plasma) ist ein Symptom für verschiedene Erkrankungen, insbesondere der Nieren. Aber auch		
1) Von der Enzyme Commission (EC) der International Union of Biochemistry (IUB) systematisch vorgenommene Nummerierung und Klassifizierung der Enzyme.			
Normenausschuß Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V.			
Fortsetzung Seite 2 bis 6			

Nachdruck, auch auszugsweise, nur mit Genehmigung des DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Berlin, gestattet.

Seite 2 Entwurf DIN 58 979 Teil 1

6 Definition der Methode

6.1 Prinzip [1]

Die Reaktion zur quantitativen Bestimmung des Harnstoffs läuft in zwei enzymatischen Teilschritten ab. Zunächst wird Harnstoff unter der katalytischen Wirkung der Urease (EC 3.5.1.5) hydrolysiert.

Im zweiten Reaktionsschritt wird der entstandene Ammoniak mit 2-Oxoglutarat, NADH₂ und Glutamat-Dehydrogenase (EC 1.4.1.3) umgesetzt. Der Verbrauch an NADH wird photometrisch bei 339 nm, Hg 334 nm oder 339 nm (Absorptionsmaximum) gemessen. Je Mol Harnstoff werden zwei Mole NADH₂ oxidiert. Aufgrund dieser stöchiometrischen Beziehung wird die Harnstoffkonzentration berechnet.

6.2 Ablauf der Reaktion

a) Harnstoff + H₂O + 2H⁺ → Urease → CO₂ + 2NH₄⁺

b) 2NH₄⁺ + 2-Oxoglutarat + 2NADH + 2H⁺ → GDH → 2-L-Glutamat + 2NAD⁺

6.2.1 Reaktionsbedingungen in der Maßlösung

Temperatur: +20 bis +25 °C

pH-Wert bei +25 °C: 8,5

Reagenzkonzentration im Testansatz: 126 mmol/l

Tris-Puffer 12,6 mmol/l

Oxoglutarat 1 mmol/l

Adenosin-3-phosphat (ADP) 0,2 mmol/l

Nicotinamid-adenin-dinucleotid (NADH) (reduzierte Form) 0,2 mmol/l

Glutamat-Dehydrogenase (GDH) (EC 1.4.1.3)

Urease (EC 3.5.1.5) > 10 U/ml

> 3 U/ml

6.2.2 Meßbedingungen

Absorptionsmaximum: 339 nm [2]

Wellenlänge Hg: 334 nm oder 385 nm

Schichtdicke: 1 cm

6.3 Spezifität

Urease setzt Harnstoff spezifisch um [3]. Dagegen erfolgt die Indikatorreaktion auch die im Serum frei vorliegenden Ammoniumionen. Da jedoch bei frischen Seren Ammoniumkonzentrationen auftreten, die maximal einer Harnstoffkonzentration von nur 0,1 mmol/l entsprechen [4], kann diese Störung bei frischen Seren vernachlässigt werden. Es ist dann eine anwendungstechnisch besondere einfache Variante mit Mischreagenz nach Abschnitt 10.2.2 verwendbar.

Bei gelagerten Seren können insbesondere durch bakterielle Zersetzung stickstofforganischer Verbindungen höhere Ammoniumkonzentrationen auftreten. In solchen Fällen ist die Variante mit Ureasestart nach Abschnitt 10.2.1 zu verwenden.

6.4 Arbeitsbereich [3]

Mit der nach Abschnitt 10 durchzuführenden Bestimmung können Harnstoffkonzentrationen im Serum (Plasma) bis 33 mmol/l (200 mg/dl), bei der Bestimmung im Harn bis 650 mmol/l nachgewiesen werden. Bei höheren Konzentrationen wird die Probe mit bidist.

1) Siehe Seite 1

2) Begriff (s) siehe DIN 32 630

Wasser oder Natriumchlorid-Lösung (9 g/l) zusätzlich 1 + 1 verdünnen.

6.5 Nachweisgrenze

6.5.1 Serum-(Plasma-)Analyse

Die unteren Nachweisgrenzen betragen bei der Durchführung nach den Abschnitten 10.1.1 bzw. 10.1.2 für die Wellenlängen

334 nm (Hg) 0,2 mmol/l = 1,2 mg/dl

339 nm 0,2 mmol/l = 1,2 mg/dl

385 nm (Hg) 0,4 mmol/l = 2,4 mg/dl

6.5.2 Harn-Analyse

Die unteren Nachweisgrenzen betragen für die Wellenlängen

334 nm (Hg) 4 mmol/l = 24 mg/dl

339 nm 4 mmol/l = 24 mg/dl

385 nm (Hg) 8 mmol/l = 48 mg/dl

7 Geräte

7.1 Photometer
Es sind folgende Photometer zu verwenden:

a) Spektralphotometer, die für die Messung bei 339 nm geeignet sind, mit einer Halbwertsbreite von höchstens 10 nm und einem Fächichtanteil von weniger als 0,5% bei 339 nm.

b) Spektrallinien-Photometer mit Hg-Lampe und Filtern für Hg 334 und/oder 385 nm mit einem Fächichtanteil von weniger als 0,5% bei der gewählten Meßwellenlänge.

Es darf nur in dem Bereich gemessen werden, in dem die systematische Abweichung (Bias) des photometrischen Meßwertes (maximale mögliche Differenz zwischen dem Mittelwert der vom Photometer angezeigten Meßwerte und dem wahren Wert, siehe auch DIN 58 960 Teil 31, bei dem verwendeten Photometer höchstens 1% des Meßwertes beträgt.

7.2 Küvetten

Es sind Küvetten mit 1 cm Schichtdicke nach DIN 58 963 Teil 2 zu verwenden.

7.3 Volumenmeßgerät

Alle Meßgeräte zur Bestimmung des Volumens bei der Herstellung der benötigten Lösungen und bei der Durchführung der Analyse müssen geeicht sein (Eichgesetz vom 11. Juli 1969, zuletzt geändert durch das Gesetz vom 20. Januar 1976). Gemäß § 6 Abs. 1 der Eichpflicht-Ausnahmsverordnung in der Neufassung zur Bekanntmachung vom 18. Dezember 1976 sind im Bereich der Heilkunde von der Eichpflicht ausgenommen.

a) Pipetten mit einem Volumen von nicht mehr als 100 Mikroliter, die nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt und geeignet sind, wenn sie Anlage Nr. 8, 15 und 16 der Eichordnung sinngemäß entsprechen

b) Medizinische Spritzen, wenn sie Anlage 15, Abschnitt 3 der Eichordnung entsprechen.

c) Volumenmeßgeräte, die nur für solche quantitativen Analysen benutzt werden, deren Richtigkeit durch ständige Überwachung nach den Methoden der statistischen Qualitätskontrolle und durch Ringversuche nachgewiesen wird (Eichpflicht-Ausnahmsverordnung vom 26. Juni 1970).

10.2 Bestimmung im Serum (Plasma)

10.2.1 Bestimmung mit Urseaset
In eine Küvette nach Abschnitt 7.2 100 µl verdünntes Serum (Plasma) nach Abschnitt 10.1, 1000 µl Reagenz A nach Abschnitt 8.2.1 pipettieren und mischen. Nach Abreaktion eines eventuellen Gehaltes an freien Ammoniumionen (erfordert etwa 5 Minuten) wird die Extinktion E_1 gegen Luft gemessen. Danach 10 µl Reagenz B nach Abschnitt 8.2.1.2 in die Küvette pipettieren, mischen und nach Ablauf der Reaktionszeit (erfordert etwa 8 Minuten) die Extinktion E_2 gegen Luft messen. Die Extinktion des Ansatzes bleibt über weitere 15 Minuten konstant.
Die Extinktionsänderung wird wie folgt berechnet:
$$\Delta E = E_2 - E_1$$

Anmerkung: Durch die Zugabe von Reagenz B kann eine Verfälschung des Meßergebnisses durch drei sich überlagernde Effekte erfolgen:

1. Verdünnung des Ansatzes, die bei der Ableitung von E_2 nicht berücksichtigt ist;
2. Eigenextinktion von Reagenz B und
3. Verunreinigung von Reagenz B durch Ammoniumionen. Zur Überprüfung wird ein Reagenzien-Leerwert angesetzt (Wasser anstelle von Probe). Ändert sich hierbei E_2 durch Zugabe von Reagenz B um mehr als 0,002 (Hg 365 nm) bzw. 0,004 (Hg 334 nm, 339 nm), so ist dies bei der Berechnung zu berücksichtigen.

Bei höherer Harnstoffkonzentration (siehe Abschnitt 6.4) wird die Probe 1 + 1 mit wässriger Natriumchlorid-Lösung (9 g/l) gemischt und die Bestimmung wiederholt.

10.2.2 Bestimmung mit Mischreagenz

In eine Küvette nach Abschnitt 7.2 100 µl verdünntes frisches Serum oder Plasma nach Abschnitt 10.1, 1000 µl Mischreagenz nach Abschnitt 8.2.1.3 pipettieren und mischen. Nach Erreichen des Endwertes (erfordert etwa 8 Minuten) Extinktion E_{Misch} gegen Luft messen. Die Extinktion des Ansatzes bleibt über weitere 15 Minuten konstant. Analog wird ein Reagenzien-Leerwert (Wasser anstelle von Probe) angesetzt, dessen Extinktion E_{Leer} ebenfalls gegen Luft gemessen wird.
Zur Berechnung der Ergebnisse nach Abschnitt 12.1 wird die folgende Extinktionsdifferenz berechnet:
$$\Delta E = E_{\text{Leerwert}} - E_{\text{Probe}}$$

Anmerkung: Gegebenenfalls ist die unterschiedliche Extinktion der verwendeten Küvetten zu berücksichtigen. Bei höherer Harnstoffkonzentration (siehe Abschnitt 6.4) wird die Probe 1 + 1 mit wässriger Natriumchlorid-Lösung (9 g/l) gemischt und die Bestimmung wiederholt.

10.3 Bestimmung im Harn

Die Bestimmung wird analog Abschnitt 10.2.1 durchgeführt, anstelle von 100 µl Probe werden jedoch nur 20 µl der nach Abschnitt 10.1 verdünnten Harn pipettiert.

11 Methodenabhängige Störungen

Auf mögliche Fehler durch Störungen freier Ammoniumionen in der Probe bei dem Verfahren mit Mischreagenz nach Abschnitt 10.2.2 wurde bereits in Abschnitt 6.3 (Spezifität) hingewiesen.

8.2.1.3 Mischreagenz

100 Volumenteile Reagenz A und ein Volumenteil Reagenz B vermischen. Zur Abreaktion eines evtl. Gehaltes an Ammoniumionen mindestens 5 Minuten vor dem ersten Gebrauch stehen lassen.
Die Extinktion der gebrauchsfertigen Lösung sollte gegen Wasser etwa betragen:

- 1,6 334 nm (Hg)
- 1,6 339 nm
- 0,9 365 nm (Hg)

8.2.2 Aufbewahrung

Die Reagenzien A und B und das Mischreagenz werden bei +2 bis +8 °C aufbewahrt.

8.2.3 Stabilität der Reagenzien

Die Stabilität der Lösungen hängt von der Dosierung der Enzyme und vom Zusatz stabilisierender und konservierender Substanzen ab. Die Stabilität der Ursease kann durch Zusatz von Ethyldiamineträtsäure (EDTA) erhöht werden [7].

9 Probenentnahme

9.1 Vorbereitung des Patienten

Eine besondere Ruheperiode ist nicht erforderlich, auch ist die Blutentnahme zu einer bestimmten Tageszeit nicht nötig, da circadiane Rhythmen nicht beobachtet worden sind. Die Zukunft einer reicheren Ernährung erhöht die Harnstoffwerte.

9.2 Blutentnahme

Das Blut ist aus einer möglichst wenig gestauten Vene zu entnehmen, sterile Entnahmemaschine nicht erforderlich. Es sind mindestens 2 ml Blut mittels einer handelsüblichen Entnahmebestecke oder frei abtropfend in ein Auffanggefäß aus Glas oder weicherem Kunststoff (z. B. Polypropylen) zu entnehmen.

Zusätze von Natriumheparin (bis 10,75 mg/ml), EDTA (bis 1 mg/ml)

Natriumheparin (bis 10,75 mg/ml) EDTA (bis 1 mg/ml) dürfen nicht zugesetzt werden.

9.3 Untersuchungszeit

9.3.1 Gewinnung von Serum bzw. Plasma und Urin
Die nach Abschnitt 9.2 entnommene Blutprobe wird 10 Minuten lang bei einer RZB 3) von 3000 bis 5000 zentrifugiert. Harn sollte ebenfalls zentrifugiert werden.

9.3.2 Aufbewahrung der Proben

Licht- oder Luftabschluß sind nicht erforderlich. Die Abtrennung der geklärten Blutbestandteile innerhalb 1 bis 2 Stunden nach Blutentnahme ist anzustreben. Harn soll bei der Bestimmung bei +2 bis +8 °C aufbewahrt und innerhalb 24 Stunden analysiert werden.

10 Durchführung

10.1 Vorverdünnen der Probe

Serum (Plasma) wird 1 + 50, Harn 1 + 200 mit ammoniakfreiem Wasser oder Natriumchlorid-Lösung (9 g/l) verdünnt.

3) RZB Relative Zentrifugalbeschleunigung (siehe DIN 58 970 Teil 1)

8 Reagenzien

Alle notwendigen Reagenzien sollen von höchstmöglicher, handelsüblicher Reinheit sein und mit einem entsprechenden Qualitätsmerkmal, z. B. „pro analysi“ oder „für biochemische Zwecke“, oder einem speziellen Hinweis auf Verwendbarkeit für diese Bestimmung versehen sein. Die Aktivität der Enzyme bezieht sich auf eine Temperatur von +25 °C.

8.1 Grundsubstanzen

- Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan ($C_4H_{11}NO_3$) [Tris] $M(C_4H_{11}NO_3) = 121,14 \text{ g/mol}$
- Adenosin-5-diphosphat (ADP) als Dinatriumsalz, gebogenheitlich kristallisiert.
- Relative Molekularmasse der wasserfreien Verbindung $ADP \cdot H_2O = 427,2 \text{ g/mol}$.
- Der prozentuale Gehalt wird bei der Einwaage berücksichtigt.
- $M(C_4H_9O_6Na_2 \cdot 2 H_2O) = 226,1 \text{ g/mol}$
- $M(C_4H_9O_6Na_2 \cdot 2 H_2O) = 226,1 \text{ g/mol}$
- [NADH (reduziertes di-Natriumsalz)]
- Dihydroxyacetonephosphat-2-hydrazid ($C_3H_5O_6N_2 \cdot 2 H_2O$) $M(C_3H_5O_6N_2 \cdot 2 H_2O) = 206,42 \text{ g/mol}$
- Glutamat-Dehydrogenase (G(DH)) aus Rinderleber mit einer Aktivität von etwa 45 U/mg, ermittelt nach den optimierten Bedingungen der Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie [6].

Urease aus Schweinebauch (Canavalia ensiformis) mit einer Aktivität von etwa 30 U/mg, ermittelt nach [6].
Ammoniak-Gehalt $\leq 0,2 \mu\text{g/l}$.
Chlorwasserstoffsäure (HCl), 1 mol/l
 $M(HCl) = 36,5 \text{ g/mol}$

8.2 Reagenzienlösungen

8.2.1 Herstellung

8.2.1.1 Reagenz A (Puffer, Oxooglutarat, ADP, Coenzym, G(DH))
Konzentrationen bzw. Aktivitäten in der gebrauchsfertigen Lösung:

- Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan 140 mmol/l
- Oxooglutarat 14 mmol/l
- Adenosin-5-diphosphat 1,1 mmol/l
- Dihydroxyacetonephosphat-2-hydrazid 0,22 mmol/l
- Glutamat-Dehydrogenase $\geq 11 \text{ U/ml}$ [6]

Hinweise zur Herstellung:

Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan in bidest. Wasser lösen, pH-Wert mit HCl auf 8,7 einstellen, alle weiteren Komponenten in der angegebenen Reihenfolge zudosieren. Die Extinktion der gebrauchsfertigen Lösung sollte gegen Wasser etwa betragen:

- 1,6 334 nm (Hg)
- 1,6 339 nm
- 0,9 365 nm (Hg)

8.2.1.2 Reagenz B (Urease)

Konzentration der gebrauchsfertigen Lösung: Urease in etwa 50% wässriger Glycerin $\geq 330 \text{ U/ml}$
Hinweis zur Herstellung: Evtl. vorhandene Partikel im Reagenz sind durch Filtrieren zu entfernen.

8.2.1.3 Mischreagenz

100 Volumenteile Reagenz A und ein Volumenteil Reagenz B vermischen. Zur Abreaktion eines evtl. Gehaltes an Ammoniumionen mindestens 5 Minuten vor dem ersten Gebrauch stehen lassen.
Die Extinktion der gebrauchsfertigen Lösung sollte gegen Wasser etwa betragen:

- 1,6 334 nm (Hg)
- 1,6 339 nm
- 0,9 365 nm (Hg)

8.2.2 Aufbewahrung

Die Reagenzien A und B und das Mischreagenz werden bei +2 bis +8 °C aufbewahrt.

8.2.3 Stabilität der Reagenzien

Die Stabilität der Lösungen hängt von der Dosierung der Enzyme und vom Zusatz stabilisierender und konservierender Substanzen ab. Die Stabilität der Ursease kann durch Zusatz von Ethyldiamineträtsäure (EDTA) erhöht werden [7].

9 Probenentnahme

9.1 Vorbereitung des Patienten

Eine besondere Ruheperiode ist nicht erforderlich, auch ist die Blutentnahme zu einer bestimmten Tageszeit nicht nötig, da circadiane Rhythmen nicht beobachtet worden sind. Die Zukunft einer reicheren Ernährung erhöht die Harnstoffwerte.

9.2 Blutentnahme

Das Blut ist aus einer möglichst wenig gestauten Vene zu entnehmen, sterile Entnahmemaschine nicht erforderlich. Es sind mindestens 2 ml Blut mittels einer handelsüblichen Entnahmebestecke oder frei abtropfend in ein Auffanggefäß aus Glas oder weicherem Kunststoff (z. B. Polypropylen) zu entnehmen.

Zusätze von Natriumheparin (bis 10,75 mg/ml), EDTA (bis 1 mg/ml)

Natriumheparin (bis 10,75 mg/ml) EDTA (bis 1 mg/ml) dürfen nicht zugesetzt werden.

9.3 Untersuchungszeit

9.3.1 Gewinnung von Serum bzw. Plasma und Urin
Die nach Abschnitt 9.2 entnommene Blutprobe wird 10 Minuten lang bei einer RZB 3) von 3000 bis 5000 zentrifugiert. Harn sollte ebenfalls zentrifugiert werden.

9.3.2 Aufbewahrung der Proben

Licht- oder Luftabschluß sind nicht erforderlich. Die Abtrennung der geklärten Blutbestandteile innerhalb 1 bis 2 Stunden nach Blutentnahme ist anzustreben. Harn soll bei der Bestimmung bei +2 bis +8 °C aufbewahrt und innerhalb 24 Stunden analysiert werden.

10 Durchführung

10.1 Vorverdünnen der Probe

Serum (Plasma) wird 1 + 50, Harn 1 + 200 mit ammoniakfreiem Wasser oder Natriumchlorid-Lösung (9 g/l) verdünnt.

3) RZB Relative Zentrifugalbeschleunigung (siehe DIN 58 970 Teil 1)

Darüber hinaus wird das Verfahren allgemein durch Ammoniak in der Laborluft (Rauchent), in Verdünnungsmitteln wie Natriumchlorid-Lösung usw. gestört.

Schweiß enthält eine hohe Konzentration an Harnstoff. Daher dürfen die mit dem Meßansatz in Kontakt kommenden Oberflächen (z. B. Pipettenspitzen) nicht mit der Hand berührt werden.

Speziell bei der Plasmaproteinurie dürfen Ammoniumionen enthaltende Antikoagulantien wie Ammoniumheparinat nicht verwendet werden.

Trübe oder ikterische Proben (bis 20 mg/dl Bilirubin) ergeben keine Störungen der Harnstoff-Bestimmung. Mehr als 150 mg/dl Hämoglobin in der Probe führt bei der Bestimmung mit Mischreagenz (siehe Abschnitt 10.3.2) zu falsch-erniedrigten Harnstoffwerten.

12 Ergebnis

12.1 Berechnung

$$c = \frac{1}{2 \cdot \epsilon \cdot d} \cdot \frac{V}{V_0} \cdot F \cdot \Delta E$$

Hierin bedeuten:

- c Konzentration in mmol/l
- 2 stöchiometrischer Faktor
- ϵ NADH-Extinktionskoeffizient in $\frac{\text{cm}^2}{\mu\text{mol}}$
- d Schichtdicke der Küvette in cm
- V Endvolumen im Testansatz in µl
- V_0 Probevolumen in µl
- F Verdünnungsfaktor, der aus der Vorverdünnung der Probe erhalten wird

Entsprechend dieser Gleichung ergeben sich folgende Berechnungsfaktoren:

Tabelle 1. Konzentration des Harnstoffs im Serum oder Plasma, Verfahren mit Urseaset, entsprechend Abschnitt 10.2.1

Wellenlänge λ in nm	334 (Hg)	339	365 (Hg)
Konzentration in mmol/l	$45,9 \times \Delta E$	$44,9 \times \Delta E$	$83,3 \times \Delta E$

Tabelle 2. Konzentration des Harnstoffs im Serum oder Plasma, Verfahren mit Mischreagenz entsprechend Abschnitt 10.2.2

Wellenlänge λ in nm	334 (Hg)	339	365 (Hg)
Konzentration in mmol/l	$45,4 \times \Delta E$	$44,5 \times \Delta E$	$82,5 \times \Delta E$

Tabelle 3. Konzentration des Harnstoffs im Harn entsprechend Abschnitt 10.3

Wellenlänge λ in nm	334 (Hg)	339	365 (Hg)
Konzentration in mmol/l	$838 \times \Delta E$	$822 \times \Delta E$	$1522 \times \Delta E$

Den Berechnungen sind folgende Werte für das spektrale molare dekadische Absorptionsmaß (molare Absorptivität, Extinktionskoeffizient) zugrunde gelegt worden [2].

Seite 6 Entwurf DIN 58 979 Teil 1

- DIN 58 938 Teil 1 Spezielle Laboratoriumsmedizin; Elektrophoretische Trennung von Eiweißsubstanzen in Körperf
- DIN 58 938 Teil 2 Spezielle Laboratoriumsmedizin; Begriffe, Einheiten
- DIN 58 960 Teil 3 Photometer für analytische Untersuchungen, Begriffe zur Kennzeichnung der technischen Eigenschaften von Absorptionsphotometern
- DIN 58 970 Teil 1 Zentrifugen im medizinischen Laboratorium; Zentrifugen mit Drehzahlen bis 8000/min
- DIN 58 971 Teil 1 Spezielle Laboratoriumsmedizin; Bestimmung von L-Aparat, 2-oxoglutarat aminotransferase [Aparat-Aminotransferase (ASAT)] im Serum oder Plasma, Standardmethode
- DIN 58 972 Teil 1 Spezielle Laboratoriumsmedizin; Bestimmung von Orthophosphorsäuremononatrium phosphatphosphatase [Alkalische Phosphatase (AP)] im Serum; Standardmethode

Erläuterungen

Dieser Norm-Entwurf wurde von einer ad-hoc-Gruppe (Führung: Dr. R. Müller-Mathesius, Marburg) im Arbeitskreis 3.8 Spezielle Methodologie (Obmann: Prof. Dr. W. Rick, Düsseldorf) des Normenausschusses Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V. erarbeitet.

Anwendungswarnvermerk

Dieser Norm-Entwurf wird der Öffentlichkeit zur Prüfung und Stellungnahme vorgelegt. Weil die beschriebene Norm von der vorliegenden Fassung abweichen kann, ist die Anwendung dieser Entwurfs-Stellungnahmen werden erbeten an den Normenausschuß Medizin (NAMed) im DIN Deutsches Institut für Normung e.V., Burggrafenstraße 4-10, 1000 Berlin 30.

Entwurf DIN 58 979 Teil 1 Seite 5

12.2.1 Harn [8]

13 bis 32/24 Stunden bzw. 217 bis 533 mmol/24 Stunden (proportional zur Proteinzufuhr)

13 Qualitätssicherung

Entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer kann die Forderung nach Qualitätssicherung durch Teilnahme an Ringversuchen erfüllt werden. Für die interne Qualitätssicherung sind entsprechende Präzisions- und Richtigkeitkontrollproben im Handel erhältlich.

Bei der Durchführung der Qualitätskontrolle ist zu beachten, daß Kontrollsera herstellungsbedingt erhöhte Konzentrationen an Ammoniumionen enthalten können. Es ist daher bei dem Vergleich mit Sollwerten zu berücksichtigen, ob die Summe aus Harnstoff und Ammoniumionen oder Harnstoff allein von dem gewählten Meßverfahren erfaßt wird.

Tabelle 4.

Wellenlänge λ in nm	334 (Hg)	339	365 (Hg)
Spektrale molare absorptionsmaß in cm ² /mmol	6,18	6,3	3,4

12.2 Normbereich

12.2.1 Serum (Plasma) [8]

Der Normbereich ist von der Proteinzufuhr abhängig:

Proteinzufuhr	Harnstoff-Konzentration mmol/l	mg/dl
0,5 g/kg Körpergewicht und Tag	2,2 bis 4,3	13 bis 26
1,5 g/kg Körpergewicht und Tag	3,8 bis 8,5	23 bis 51
2,5 g/kg Körpergewicht und Tag	5,0 bis 10,0	30 bis 60

Zitierte Normen und Unterlagen

- DIN 1301 Teil 1 Einheiten; Einheitennamen, Einheitenzeichen
- DIN 1301 Teil 2 Einheiten; Allgemein angewandte Teile und Vielfalt
- DIN 32 625 Größen und Einheiten in der Chemie; Stoffmenge und davon abgeleitete Größen, Begriffe und Definitionen
- DIN 58 937 Teil 5 Allgemeine Laboratoriumsmedizin; Regeln für die Ergebnismittelung
- DIN 58 963 Teil 2 Kovetten für photometrische Messungen von Flüssigkeiten im ultravioletten, sichtbaren und nahen infraroten Spektralbereich; Anforderungen an Rechteck- und Zylinderküvetten
- [1] H. Talke und G. E. Schubert: Klin. Chem. 13, 507—508 (1975)
- [2] H. U. Bergmeyer: Z. Klin. Chem. 13, 507—508 (1975)
- [3] Th. E. Barman: Enzyme Handbook, Bd. II, S. 648, Springer-Verlag, Berlin 1969
- [4] W. Rick: Klinische Chemie und Mikroskopie, 5. Aufl., S. 194, Springer-Verlag, Berlin 1974
- [5] Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie: Z. Klin. Chem. 10, 182—192 (1972), 12, 391 (1974)
- [6] H. U. Schlegel und H. Kaltwasser in: H. U. Bergmeyer, Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. 1, 3. Aufl., S. 1123, Verlag Chemie, Weinheim/Bergstraße 1974
- [7] R. Richterich und J. P. Colombo: Klinische Chemie, 4. Aufl., S. 323, S. Karger, Basel 1978
- [8] W. Rick: Klinische Chemie und Mikroskopie, 5. Aufl., S. 195, Springer-Verlag, Berlin 1977
- [9] W. Rick: Klinische Chemie und Mikroskopie, 5. Aufl., S. 291, Springer-Verlag, Berlin 1977

Weitere Normen

- DIN 58 936 Teil 1 Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin; Begriffe der Eigenschaften von Laboratoriums-
- DIN 58 936 Teil 2 Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin; Begriffe der Maßnahmen zur Sicherung der Zuverlässigkeit von Laboratoriumsbefunden
- DIN 58 936 Teil 3 Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin; Begriffe der Statistik
- DIN 58 936 Teil 4 Qualitätssicherung in der Laboratoriumsmedizin; Protokollierung von Ergebnissen
- DIN 58 937 Teil 1 Allgemeine Laboratoriumsmedizin; Benennungen, Gliederung
- DIN 58 937 Teil 2 Allgemeine Laboratoriumsmedizin; Gebiete der klinischen Laboratoriumsmedizin
- DIN 58 937 Teil 4 Allgemeine Laboratoriumsmedizin; Anforderungen an die Beschreibung von Methoden
- DIN 58 937 Teil 5 Allgemeine Laboratoriumsmedizin; Regeln für die Ergebnismittelung

Kongreßankündigungen 1982

Die nachstehenden Veranstaltungen wurden — mit Ausnahme von Vorankündigungen — in dieser Zeitschrift noch **nicht** bekannt gemacht.

Vorankündigungen:

13. – 20. August 1983	22. Tutorial für klin. Zytologie	Chicago, Ill., USA
10. – 14. Oktober 1983	XII. World Congress of Anatomic and Clinical Pathology	Tokyo, Japan

Monat	Tag	Veranstalter	Ort	Themen	Kontaktadresse
Juni	1. – 5. 1. 6. 2. 6. 3. 6. 3. 6. 4. 6. 5. 6. 3. 6.	Ärztetkongreß Berlin 1982 Schwesterkongreß	Berlin	MTA-Seminar Hämatologie Hämatologie- Mikroskopiekurs für med.-techn. Assistentinnen Moderne Tendenzen in der Rheumatologie Labor-Kurs / Labordiagnostik bösartiger Tumoren / Suchverfahren mit Tumormarkern / Immunglobuline / Verlaufskontrolle Neue diagnostische Verfahren in Virologie, Bakteriologie und Parasitologie Endokrinologie (Schilddrüse, Nebenschilddrüse) Die Tuberkulose 100 Jahre nach der Entdeckung des Erregers durch Robert Koch: Wandel in Vorsorge, Diagnostik und Behandlung	Kongreßgesellschaft f. ärztl. Fortbildung e.V. Klingsorstr. 21 1000 Berlin 41 Tel.: 030/791 3091
Juni	17. – 20.	Human Tumor Markers-Biological Basis and Clinical Relevance	München	Markers for: Lung Cancer / Breast Cancer / Gastrointestinal Tumor / Urogenital Tumor / Tumors of the Central Nervous Systems / The clinical utility of human tumor markers	Dr. G. D. Birkmayer Inst. f. Zellbiologie Goethestr. 33 8000 München 2 Tel.: 089/599 63 29
Juni	15. – 18.	Advanced Course on Neuropeptides and Free Hormone Assay – International Symposium on Calcium Modulators	Venedig (Italien)	Course: Concept of free hormones and role of tissue proteins in hormone delivery / Immunoassay of free hormones in blood / Theory and practice / Diagnostic value of free hormone assay / Neuropeptides calcium-Symposium / mechanism of muscle contraction / Role of calmoduline / Metabolism of calcium in heart muscle / Release of neurotransmitters / Heart	Fondazione Giovanni Lorenzini Via Monte Napoleone 23 I-20121 Milano, Italien Tel.: 02/7022 67 od. 78 38 68
Juni	18. – 20.	The 64th Annual Meeting of the Endocrine Society	San Francisco California (USA)	All Phases of Endocrinology	N. C. Karpin 9659 Rockville Pike, Bethesda Maryland 20014, USA



Urica-PAP

Enzymatischer Farbstest von Harnsäure mit dem humanserengerechten Aufhellersystem

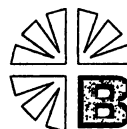
Ansatz (ml)	Normal	Mikro
Reagez Serum	1,0 0,05	0,5 0,02

Neu: Gebrauchsfertige Lösung jetzt 20 Tage haltbar!

Ihre zusätzlichen Vorteile

- kein Probenleerwert
- nur 1 Messung nach nach 10 Minuten
- einheitliche Arbeitsweise mit Triglyceride-Duo und Cholesterin-Duo
- Arbeiten bei Raumtemperatur

Der schnellste und einfachste Weg zu sicheren Patientenwerten.



BIOMED

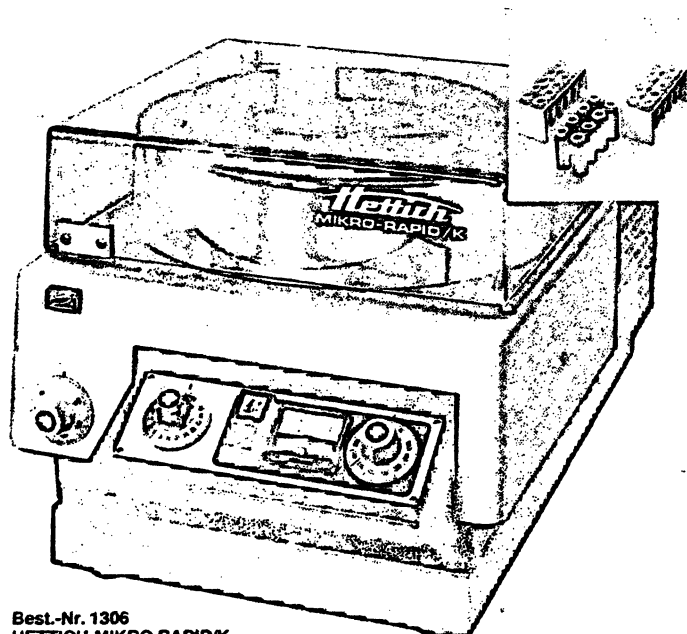
Labordiagnostik GmbH
Grashofstraße 73
D-8000 München 50
Telefon (089) 3 13 20 92
Telex 05 216 278

Monat	Tag	Veranstalter	Ort	Themen	Kontaktadresse
Juni	20. - 21.	International Conference on Chromatography and Mass Spectrometry in Biomedical Sciences	Nordighera (Italien)	Chromatography and Mass Spectrometry in Biomedical Sciences	Dr. A. Frigerio Via Eritrea 62 I-20157 Milano, Italien
Juni	20. - 24.	International Symposium on Infections in the Immunocompromised Host	Stirling (Schottland)		Paul G. Que Box 483 University of Minnesota Hosp. Minneapolis, MN 55455, USA
Juni	20. - 25.	3rd Annual Congress of the Canadian Society of Laboratory Technologists (CSLT)	Regina Saskatchewan (Kanada)	Medical Laboratory Technology / Hematology / Clin. Chemistry / Clin. Microbiology / Histology / Electron Microscopy / Cytology / Immunohematology / Cytogenetics	Canadian Society of Laboratory Technologists P.O. Box 830, Hamilton Ontario, L8N 3N8 Canada
Juni	21. - 24.	International Congress on Therapy in Andrology	Pisa (Italien)	Gonadotropins / Androgens / Antiandrogens / Antiestrogens / Brain Peptides / Aphrodisiacs / Antiprolactinemic Agents / LH-RH and Analogues / Chemotherapy / Surgical and Psychological Aspects	O.I.C. Via Gustavo Modena I-1950121 Firenze, Italien Tel.: 055/577822
Juni	21. - 26.	Haematologie- u. Immunologiekurs I für Anfänger	Innsbruck (Österreich)		Univ.klinik Innere Medizin Sekretariat Frau Schwarz Anichstr. 35 A-6020 Innsbruck
Juni	24. - 26.	5. Arbeitstagung f. Klin. Zytologie (Österreichische, Deutsche u. Schweiz. Zytolog. Gesellschaften)	Graz (Österreich)		Zytologisches Laboratorium Landeskrankenhaus Auenbruggerplatz 26 A-8036 Graz
Juli	28. - 30.	International Committee for Thrombosis and Haemostasis	Bergamo (Italien)	Cellular aspects of haemostasis and thrombosis: 100 years after Bizzozzero/Platelets, factor VIII, fibrinolysis, vessel wall, factor IX, bleeding time, chromogenic substrates	Prof. P. M. Mannucci Clinica Medica III Ospedale Policlinico Via Pace I-20122 Milano, Italien
Juni/Juli	28. 6. - 1. 7.	21st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology	Helsinki (Finnland)		Helsinki Univ. Central Hop. Childrens Hop. Mr. J. Perheentupa Stenbäckinkatu 11 SF-00290 Helsinki 29 Tel.: 90/4711
Juni/Juli	28. 6. - 2. 7.	32. Tagung der Nobelpreisträger	Lindau	Physik	Ständiger Arbeitsausschuß Postfach 1325 8990 Lindau Tel.: 08382/5022
Juli	5. - 9.	28. Internationales Seminar zur Prävention und Therapie des Alkoholismus	München	Jugend und Alkohol / Entstehungsbedingungen der Alkoholabhängigkeit / Alkohol und Beruf / Therapie des Alkoholismus / Soziale Perspektiven der Intervention / Alkohol und Kriminalität	Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren Postfach 109 4700 Hamm 1.
Juli	5. - 10.	Second International Conference on Immunopharmacology	Washington (USA)	Basic studies on immunoassays / Inflammatory mechanisms / Allergic processes / Mechanisms of cellular activation / Mediator release and action / Lymphokines / Hormone action / Cyclic nucleotides and prostaglandins / Immunoregulation / Drug action and disposition / Applied studies on immunosuppression / Applied studies on immunomodulation / Applied studies on immunostimulation	Scientific Secretariat Second Int. Conference on Immunopharmacology 142 - 144 Oxford-Road Cowley Oxford OX42DZ, U.K. Tel.: 0865/774051
Juli	6. - 9.	Annual Conference of Society for the Study of Fertility	Nottingham (England)	Study of Fertility	Dr. G. Foxcroft Society for the Study of Fertility (SSF) 141 Newmarket-Road Cambridge CB5 8HA, U.K.
Juli	6. - 10.	First Congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism	München	Metabolic Regulation / Review on Markers for Alcoholism / Transplanted Brain / CNS Receptors / Electrophysiology / Peptides / Endocrine Effects / Ethanol and Prostaglandins / Macromolecular Synthesis / Ethanol and Cancer / Neuromodulator-Neurotransmitter Actions / Intermediary Metabolism and Metabolic Zonation / Enzymology of Alcohol and Aldehyde / Dehydrogenases / Membranes and Receptors / Clinical and Pathologic Effects of Ethanol / Hormones and Reproduction / Ethanol - Drug Interactions / Acetaldehyde Metabolism / Neurologic Effects of Ethanol / Genetics and Behaviour / Preference for Alcohol and quinolines / Tolerance and Physical Dependence	R. G. Thurman, Ph.D. Dept. of Pharmacology School of Medicine 1124 Faculty Laboratory Office Building The University of North Carolina at Chapel Hill North Carolina 27514, USA Tel.: 919/966-4745

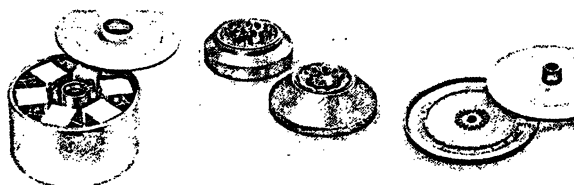
Monat	Tag	Veranstalter	Ort	Themen	Kontaktadresse
Juli	12. – 16.	MICRO '82	London (England)	Automated Cytology / Immuncytochemistry / The Developments in Electron Optics (TEM & SEM) / Microscopy in the Classroom / Autoradiography / Safety in the Microscope Laboratory / Cyto-differentiation-Nuclear and Plant / HREM / SEM-TEM Biological & Medical Applications / SEM-TEM Diagnostic Pathology / Microscopy in the Medical and in the Industrial Lab. / Microscopy of Food / Microscopy of the Degradation of Materials-Oxidation, Corrosion, Erosion and Wear / Lymphomas	Administr. Royal Microscopical Society 37/38 St. Clements Oxford OX41AJ
Juli	13. – 16.	8th International Subcellular Methodology Forum	Guildford Surrey (England)	Membrane-linked Receptors / Membrane Dynamics	Dr. E. Reid Wolfson Bioanalytical Unit. Robens Institute University of Surrey Guildford Surrey GU2 5XH, U.K. Tel.: 0483/71281 ext. 866
Juli	13. – 18.	Vth Latin American Congress of Clinical Pathology	Guanajuato (Mexiko)		Sociedad Colombiana de Patologia Clinica Dr. J. R. Gutierrez Calle 94, No. 15 – 63 Bogotá, Kolumbien
Juli	14. – 16.	The Biochemical Society Meeting No. 600	Oxford (England)	Structure and function of proteins and nucleic acids / Immobilized enzymes / Dales Principle revisited / Recent advances in cancer chemotherapy / Computerprediction of molecular conformation / Catecholamines / Structure and Function of Light Transducing Membranes / Regulation of Microbial Enzymes by Covalent Modification	D. E. Herriott The Biochemical Society 7 Warwick Court High Holborn London WC1R 5DP, U.K. Tel.: 01/242 1076

Die MIKRO RAPID/K

ist eine hoctourige Tischzentrifuge von 0 – ca. 13.000 min⁻¹. Kühlbereich von 0 bis +50° C stufenlos regelbar. Die HETTICH MIKRO RAPID/K ist für Arbeiten im Mikroliterbereich bestens geeignet. Die verschiedensten Schleuderköpfe für alle



Best.-Nr. 1306
HETTICH MIKRO RAPID/K
hoctourige Tisch-Kühlzentrifuge
ohne Schleuderkopf



vorkommenden Reaktionsgefäße stehen zur Verfügung, ebenso Schleuderteller für Hämatokritbestimmung.

Ausführliche Unterlagen von
HETTICH-Zentrifugen
Postfach 4255
7200 Tuttlingen

Hettich
ZENTRIFUGEN

... die fortschrittliche Konzeption für das zeitgemäße Laboratorium

Monat	Tag	Veranstalter	Ort	Themen	Kontaktadresse
Juli	15 - 17	VIIIth International Hepatic Update	London (England)	Alcohol / Aminoacids / Antivirals / Cholestasis / Drug Reactions / Gilberts / Immunology / Membranes / Non-A Non-B Hepatitis / Shunt Surgery / Surgical Endoscopy / Tumors / Case discussion / Slide Seminar	Prof. D. S. Sherlock Dept. of Medicine The Royal Free Hospital Pond Street London NW3 2QG, England Tel.: 01 794-0500
Juli	18 - 28	Computing in Medical Microbiology	London (England)	Medical Microbiology	The British Council Courses Dept. 65 Davies Street London W1Y 2AA
Juli	19. - 23.	Silver-Jubilee-Meeting 16th Singapore-Malaysia-Congress of Medicine	Singapore (Indonesien)	Test Tube Babies / Genetic Manipulation / Transplantation / Carcinoma of Breast / Road Traffic Accidents / Cardiovascular Drugs / Diabetes Mellitus / Childhood Viral Infections / Rheumatology / Prospective Medicine / Primary Health Care / Computers in Medicine / Interferon	Secretary Silver-Jubilee-Meeting Academy of Medicine 4A College Road Singapore 0316
Juli	19. - 24.	First European Congress on Cell Biology	Paris (Frankreich)	Cell Biology	Dr. Daniel Sandoz Cercle Français de Biologie Cellulaire 67 rue Maurice Gunsbourg F-94200 Ivry Sur Seine France
Juli	20. - 23.	6th International Congress on Fibrinolysis	Lausanne (Schweiz)	Fibrinolysis	Adm. Sekretariat Postfach 182 CH-4013 Basel
Juli	24. - 29.	III Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica	Rio de Janeiro (Brasilien)	Doencas Infecciosas / Imunizacoes	F. Fonseca Rua Visc. de Silva 52 - G/503, 22281 - Rio de Janeiro, Brasil
Juli	26. - 30.	Royal Microscopical Society	Brunel (England)	Interference Microscopy	Royal Microscopy Society 37/38 St. Clements Oxford OX4 1AJ
Juli/August	26.7. - 6.8	MEDICA Montreux - 9. Internationaler Seminar-Kongreß für ärztl. Fortbildung	Montreux (Schweiz)	Alle Bereiche der Medizin / Seminare und praktische Kurse sowie Mikroskopiekurse	Dt. Ges. zur Förderung d. Med. Diagnostik e.V. Jahnstr. 32 7000 Stuttgart 70 Tel.: 0711/76 1454
Juli	29. - 31.	5. Internationaler Kongreß für Gruppenmedizin	Tokyo (Japan)		Japan Medical Association Kanada-Surugadai 5 2-Chome Chyoda-Ku Tokyo 101 Tel.: Tokyo 291/2121
August		22e Congrès mondial de Toxicologie Clinique et des Centres Anti-Poisons	Aspen Showmass (USA)		Dr. Barry H. Rumack Rocky-Mountain-Poison Control-Center West 8th & Cherokee, Denver Colorado 80204, USA
August		22nd Hungarian Annual Meeting for Biochemistry	Budapest (Ungarn)	All aspects of pure and applied biochemistry	c/o Hungarian Chemical Society H-1061 Budapest Anker köz 1 Hungary
August	1. - 7.	Joint Meeting of the 19th Congress of the International Society of Haematology and the 17th Congress of the International Society of Blood Transfusion	Budapest (Ungarn)	Haematology and Blood Transfusion	ISH/ISBI Congress MOTESZ Congress Bureau Budapest P.O.B. 32 H-1361 Budapest, Ungarn Tel.: 125/012 Telex: 224204 EVM/MOTESZ
August	7. - 14.	5th International Congress of Parasitology under auspice of The World Federation of Parasitologists	Toronto, Ontario (Kanada)	Immunology and Pathology / Morphology and Ultrastructure / Biochemistry and Physiology / Systematics and Evolution / Ecology and Epidemiology / Economic and Clinical Parasitology	ICOPA V 142 - 144 Oxford-Road Cowley Oxford OX4 2DZ, U.K.
August	8. - 13.	Meeting of the American Association for Clinical Chemistry	Anaheim, California (USA)		American Association for Clinical Chemistry Office for Continuing Medical Education 1725 K Street N.W. Washington, D.C. 20006 (USA)